

E P

U S

P C T

特 許 協 力 条 約

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[P C T 18条、P C T規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 W P 0 0 2 6	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 4 0 9 6	国際出願日 (日.月.年) 2 2 . 0 6 . 0 0	優先日 (日.月.年) 0 1 . 0 7 . 9 9
出願人(氏名又は名称) 湧永製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(P C T 18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
 この国際出願に含まれる書面による配列表

この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は 出願人が提出したものと承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は 出願人が提出したものと承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(P C T規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 出願人が示したとおりである。

なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 6, 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 6, 7 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/11068, A1 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 27. 3月. 1997 (27. 03. 97) & CA, 2232728, A&AU, 9670016, A& CN, 1201459, A&EP, 911327, A1& BR, 9610485, A&EP, 952151, A2& JP, 11-322715, A&EP, 992501, A2& JP, 2000-136191, A&US, 5998436, A& AU, 9931227, A	1-5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.08.00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保

4P 9159

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	JP, 11-292873, A (湧永製薬株式会社), 26. 10 月. 1999 (26. 10. 99) (ファミリーなし)	1-5

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

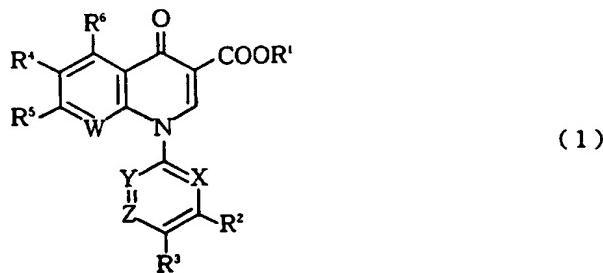
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, 401/14, 471/04, A61K 31/47, 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO97/11068
		(43) 国際公開日 1997年3月27日(27.03.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02710		(72) 発明者；および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 矢崎 明(YAZAKI, Akira)[JP/JP] 新野良子(NIINO, Yoshiko)[JP/JP] 大下嘉弘(OHSHITA, Yoshihiro)[JP/JP] 平尾勇造(HIRAO, Yuzo)[JP/JP] 天野浩貴(AMANO, Hirotaka)[JP/JP] 林 則博(HAYASHI, Norihiro)[JP/JP] 倉本康弘(KURAMOTO, Yasuhiro)[JP/JP] 〒739-11 広島県高田郡甲田町下甲立1624 湧永製薬株式会社内 Hiroshima, (JP)
(22) 国際出願日 1996年9月20日(20.09.96)		(74) 代理人 弁理士 小島隆司(KOJIMA, Takashi) 〒104 東京都中央区銀座2丁目13番19号 銀座森澤ビル3階 Tokyo, (JP)
(30) 優先権データ 特願平7/269280 1995年9月22日(22.09.95) JP 特願平8/178462 1996年6月19日(19.06.96) JP		(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 湧永製薬株式会社 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒532 大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: NOVEL PYRIDONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES OR THEIR SALTS AND ANTIBACTERIAL AGENT COMPRISING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT		
(54)発明の名称 新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩並びに該物質を有効成分とする抗菌剤		
<p style="text-align: center;">(1)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Pyridonecarboxylic acid derivatives represented by general formula (1) or their salts, wherein R¹ represents hydrogen or a carboxyl protecting group; R² represents hydroxy, lower alkoxy or optionally substituted amino; R³ represents hydrogen or halogeno; R⁴ represents hydrogen or halogeno; R⁵ represents optionally halogenated or substituted saturated cyclic amino; R⁶ represents hydrogen, halogeno, nitro or optionally protected amino; X, Y and Z may be the same or different and each represents nitrogen, -CH= or -CR⁷= wherein R⁷ represents lower alkyl, halogeno or cyano, provided that at least one of X, Y and Z represents nitrogen; and W represents nitrogen or -CR⁸= wherein R⁸ represents hydrogen, halogeno or lower alkyl.</p>		

(57) 要約

下記一般式 (1)



[式中、R¹は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R²はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁵はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及びZはそれぞれ同一又は異なっていてもよく、窒素原子、-CH=又は-CR⁷=（ここで、R⁷は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す）を示し（但し、X、Y及びZのうち少なくとも1つは窒素原子を示す）、Wは窒素原子又は-CR⁸=（ここで、R⁸は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す）を示す]で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩、さらにこれを含有する抗菌剤を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	E	エストニア	L	リベリア	R	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SDE	スードアン
AT	オーストリア	FIR	フィンランド	LT	リトアニア	SEG	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LV	ルクセンブルグ	SSG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	MC	モナコ	SIK	スロヴァキア共和国
B	バルバドス	GB	イギリス	MD	モルドバ	SN	セネガル
BB	ベルギー	GE	グルジア	MG	マダガスカル	SZD	スウェーデン
BFF	ブルガニア・ファソ	GH	ガーナ	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TG	チャード
BG	ブルガリア	GN	ギニア	VI	ギニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルコメニスタン
BR	ブラジル	HUE	ハンガリー	MN	モーリタニア	TR	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IIS	アイスランド	MR	モーリシャス	TT	トトウガラニ
CA	カナダ	IT	イタリア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CG	コンゴー	KE	ケニア	NEL	ニジニノヴォgorod	US	米国
CH	スイス	KKG	キルギスタン	NO	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CIM	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NOZ	ノルウェー	VN	ヴィエトナム
CM	カメルーン	KR	大韓民国	PLT	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CZ	中国	KZ	カザフスタン	PTO	ポーランド		
D	チエコ共和国	L	リヒテンシュタイン	RO	ポルトガル		
DK	ドイツ	LK	スリランカ		ルーマニア		

明細書

新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩並びに該物質を有効成分とする抗菌剤

5 技術分野

本発明は優れた抗菌作用と経口吸収性を有する新規なピリドンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを含有する抗菌剤に関する。

背景技術

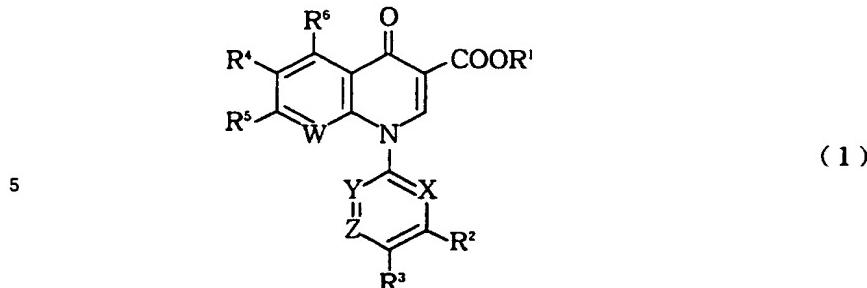
ピリドンカルボン酸を基本骨格とする化合物の中には、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルとを有することから、合成抗菌剤として有用なものが数多く知られている。その中でも、ノルフロキサシン（特開昭53-141286号公報）、エノキサシン（特開昭55-31042号公報）、オフロキサシン（特開昭57-46986号公報）、シプロフロキサシン（特開昭58-76667号公報）、トスフロキサキン（特開昭60-228479号公報）等は感染症治療剤として、臨床において広く使用されている。

しかしながら、これらの化合物は抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性等の点で未だ不充分なものであった。

従って本発明の目的は、これらの点を満足する新規な化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、かかる実情に鑑み、臨床上優れた合成抗菌剤となり得る化合物を得るべく鋭意検討した結果、下記一般式（1）で表わされる新規化合物が、グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対し優れた抗菌性を有すると共に極めて低毒性であって合成抗菌剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。



[式中、R¹は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R²はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁵はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及びZはそれぞれ同一又は異なっていてもよく、窒素原子、-CH=又は-CR⁷=（ここで、R⁷は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す）を示し（但し、X、Y及びZのうち少なくとも1つは窒素原子を示す）、Wは窒素原子又は-CR⁸=（ここで、R⁸は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す）を示す]

従って、本発明は上記一般式(1)で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩、及び当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその製薬上許容し得る塩を有効成分とする抗菌剤を提供するものである。
発明を実施するための最良の形態

以下、本発明につき更に詳しく述べる。

本発明の新規ピリドンカルボン酸誘導体は、上記一般式(1)示されるものであるが、上記一般式(1)で示されるピリドンカルボン酸誘導体の置換基において「低級」とは、当該置換基が鎖状である場合は、炭素数1～7のものを示すが、特に炭素数1～5のものが好ましく、また当該置換基が環状である場合は、炭素数3～7の

ものを意味する。

また、上記一般式(1)中、R¹は水素原子又はカルボキシ保護基を示すものであるが、この場合カルボキシ保護基とは、カルボン酸エステルのエステル残基をいい、比較的容易に解離して、対応する遊離のカルボキシル基を生じる任意のものが挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリール基などの加水分解や接触還元等の穏和な条件で処理することにより脱離するもの、又はアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；メトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；フタリジル基等のラクトニル基；1-ジメチルアミノエチル基等のジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離するもの等が挙げられる。なお、R¹としては水素原子が特に好ましい。

上記一般式(1)中、R²はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示すが、この場合置換アミノ基における置換基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、1-フェニルエチル基等のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチ

リル基、イソブチリル基等の低級アルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基、ナフトイル等のアロイル基；グリシル、ロイシル、バリル、アラニル、フェニルアラニル、アラニルーアラニル、グリシルーバリル、グリシルーグリシルーバリルなどのアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基及びこれらの官能基がアシル基や低級アルキル等のペプチド化学で慣用の保護基で保護されたアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基、又は環状アミノ基などが挙げられる。これらの置換基は1～2個の同種もしくは異種のものから任意に選ぶことができる。かかるアミノ酸残基あるいはペプチド残基で保護された化合物は水溶性が向上することが期待される。

好ましいR²としては、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ酸置換アミノ基及びオリゴペプチド置換アミノ基が挙げられる。更に好ましいR²の例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基等が挙げられ、これらのうちでもアミノ基が特に好ましい。なお、このR²として用いられる低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1～4の低級アルコキシ基が例示され、これらの中ではメトキシ基が好ましく用いられる。

次に、上記一般式(1)中、R³は水素原子又はハロゲン原子、R⁴は水素原子又はハロゲン原子、R⁵はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及びZはそれぞれ窒素原子、-CH=又は-CR⁷=（ここで、R⁷は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す）を示し、Wは窒素原子又は-CR⁸=（ここで、R⁸は水素原子又はハロゲン原子を示す）を示すものである。

上記R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸で示されるハロゲン原子とし

ては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、就中フッ素原子又は塩素原子が好ましく、特に $R^3 \sim R^7$ においてはフッ素原子が、 R^8 においては塩素原子又は臭素原子が好ましい。

また、上記 R^7 及び R^8 で示される低級アルキル基としては、例えば
5 メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基など炭素数 1 ~ 7 のものが挙げられ、好ましくはメチル基である。

ここで、上記 X、Y 及び Z は 2 又は 3 つが同一のものであっても、それぞれ異なっていてもよいが、少なくとも X、Y 及び Z のいずれか 1 つは窒素原子でなければならぬ。これら X、Y 及び Z の組み合わせとしては、X が窒素原子であり Y 及び Z が $-CH=$ 又は $-CR^7=$ (ここで R^7 は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す) である場合、Y が窒素原子であり X 及び Z が $-CH=$ 又は $-CR^7=$ (ここで R^7 は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す) である場合、
10 X 及び Y が窒素原子であり Z が $-CH=$ 又は $-CR^7=$ (ここで R^7 は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す) である場合が好ましい。

また、式(1)の化合物は W が窒素原子を示す場合にはナフチリジン骨格を有し、W が $-CR^8=$ を示す場合にはキノリン骨格を有することとなるが、W が $-CR^8=$ (ここで R^8 はハロゲン原子又は低級アルキル基を示す) である場合が特に好ましい。
20

次に、上記 R^5 で示される置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基は、当該環内に更に一又は二以上の窒素原子、酸素原子、イオウ原子等の異種原子及びカルボニル炭素を含んでいてもよく、また单環であっても 2 ~ 3 環性であってもよい。单環式の場合は 4 ~ 7 員環、2 環式の場合は 7 ~ 11 員環、3 環式の場合は 9 ~ 15 員環が好ましい。かかる環状アミノ基としては、例えば、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル等の窒素原子 1 個を有する飽和单環式 3 ~ 7 員の環状アミノ基；例えば、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1
25

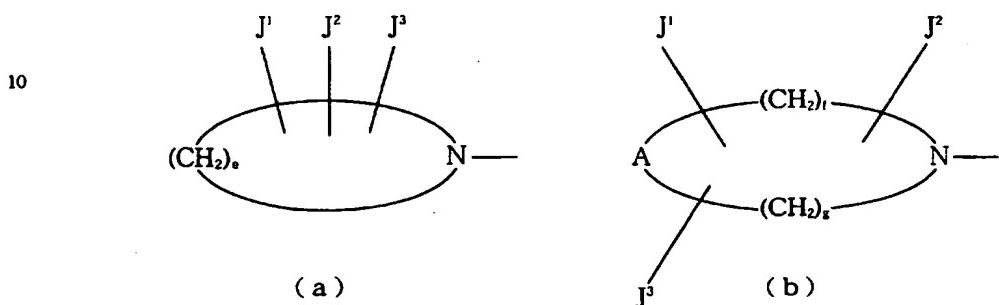
ーイル等の窒素原子 2 個を有する飽和の単環式 3 ~ 7 員の環状アミノ基；例えば、オキサゾリジン-3-イル、モルホリン-4-イル、チアゾリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル等の窒素原子以外に酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有する飽和の単環式 3 ~ 7 員の環状アミノ基；例えば、テトラヒドロキノリン-1-イル等の飽和の 2 ~ 3 環性の環状アミノ基；例えば 2, 8-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル、5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-5-イル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル、2, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8-イル、5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル等のスピロ式及び架橋式の飽和の 5 ~ 12 員の環状アミノ基などが挙げられる。

これらの飽和環状アミノ基の環を構成する原子は適当な置換基で置換されていてもよく、そのような置換し得る基としては、例えばヒドロキシル基、低級アルキル基、置換又は無置換のアミノ基、置換又は無置換のアミノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子などが挙げられる。

ここで、飽和環状アミノ基に置換し得る低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基など炭素数 1 ~ 7 のものが、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基などの炭素数 1 ~ 7 のものが、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。また、上記の飽和環状アミノ基上の置換基のうち、置換アミノ基、置換アミノ低級アルキル基における置換基としては、R²で示したものと同様のものが挙げられ、これら置換アミノ基及び置換又は無置換のアミノ低級アルキル基の特に好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメ

チルアミノ基、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-1-エチル基、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、グリシルーアミノ基、ロイシルーアミノ基、バリルーアミノ基、アラニルーアミノ基、アラニルーアラニルーアミノ基等が挙げられる。

これら飽和環状アミノ基のうち、R⁵として特に好ましい基としては、下記の式(a)及び(b)で示されるものが挙げられる。



15

[式中、Aは酸素原子、硫黄原子又はN R⁹（ここでR⁹は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、eは3～5の数を示し、fは1～3の数を示し、gは0～2の数を示し、J¹、J²及びJ³は同一又は異なっていてもよく、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子を示す]

なお、上記式(a)及び(b)における低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子としては、上記R²～R⁵で示した基と同様のものが例示される。

上記式(a)で示される環状アミノ基としては、例えばアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基が挙げられ、式(b)で示される環状アミノ基としては、例えばピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリ

ン-4-イル基、ホモピペラジン-1-イル基、N-チアゾリジニル基、N-オキサゾリジニル基などが挙げられる。ここで、R⁵を環状アミノ基とする場合は、式(a)で示される環状アミノ基がより好ましく、アゼチジン-1-イル基又はピロリジン-1-イル基が特に好ましい。

式(a)及び(b)で示される基の特に好ましい具体例を示せば次のとおりである。3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-アミノメチルアゼチジン-1-イル基、3-アミノ-2-メチルアゼチジン-1-イル基、3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル基、3-アラニル-アミノアゼチジン-1-イル基、3-バリル-アミノアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-メトキシピロリジン-1-イル基、3-メチルピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イル基、3-アミノメチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-5-メチルピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1-

－イル基、3－エチルアミノメチル－4－メチルピロリジン－1－
イル基、3－(1－アミノエチル)－4－メチルピロリジン－1－
イル基、3－(2－アミノエチル)－4－メチルピロリジン－1－
イル基、3－アミノ－4－エチルピロリジン－1－イル基、3－メ
5 チルアミノ－4－エチルピロリジン－1－イル基、3－ジメチルア
ミノ－4－エチルピロリジン－1－イル基、3－エチルアミノ－4
－エチルピロリジン－1－イル基、3－ジエチルアミノ－4－エチ
ルピロリジン－1－イル基、3－アミノメチル－4－エチルピロリ
ジン－1－イル基、3－メチルアミノメチル－4－エチルピロリジ
10 ン－1－イル基、3－ジメチルアミノメチル－4－エチルピロリジ
ン－1－イル基、3－アミノ－3－メチルピロリジン－1－イル基、
3－メチルアミノ－3－メチルピロリジン－1－イル基、3－ジメ
チルアミノ－3－メチルピロリジン－1－イル基、3－アミノ－3,
4－ジメチルピロリジン－1－イル基、3－アミノ－4, 4－ジメ
15 チルピロリジン－1－イル基、3－アミノ－4, 5－ジメチルピロ
リジン－1－イル基、3－アミノ－2, 4－ジメチルピロリジン－
1－イル基、3－メチルアミノ－3, 4－ジメチルピロリジン－1
－イル基、2－メチル－3－アミノピロリジン－1－イル基、2－
メチル－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル基、3－アミノ
20 －4－メトキシピロリジン－1－イル基、3－アラニル－アミノピ
ロリジン－1－イル基、3－バリル－アミノピロリジン－1－イル
基、ピペラジン－1－イル基、4－メチルピペラジン－1－イル基、
3－メチルピペラジン－1－イル基、2－メチルピペラジン－1－
イル基、3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル基、3, 5－ジメ
25 チルピペラジン－1－イル基、3, 3－ジメチルピペラジン－1－
イル基、3, 4, 5－トリメチルピペラジン－1－イル基、ピペリ
ジン－1－イル基、4－アミノピペリジン－1－イル基、4－ジメ
チルアミノピペリジン－1－イル基、4－ヒドロキシピペリジン－
1－イル基、モルホリン－4－イル基、2－アミノメチルモルホリ

ン-4-イル基、2-メチルアミノモルホリン-4-イル基、2-ジメチルアミノモルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、ホモピペラジン-1-イル基、4-メチルホモピペラジン-1-イル基、N-チアゾリジニル基、N-オキサゾリジニル基。

5 R⁶で示される保護されていてもよいアミノ基とは、アミノ基の他、適當な保護基で保護されたアミノ基をいう。即ち、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、t-ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等のアロイル基、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアリール低級アルカノイル基、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のアリールオキシ低級アルカノイル基、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル基、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のアラルキル基等で保護されたアミノ基が挙げられる。

上記一般式(1)における、好ましいR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、Z及びWの組み合わせは、R¹が水素原子；R²がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基；R³がハロゲン原子；R⁴がハロゲン原子；Xが窒素原子；Y及びZが-C H=又は-C R⁷=（ここでR⁷は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す）；Wが-C R⁸=（ここでR⁸はハロゲン原子又は低級アルキル基を示す）；R⁵が式(a)で示される基（e=3又は4）；R⁶が水素原子の場合であり、より好ましいR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、Z及びWの組み合わせは、R¹が水素原子；R²がアミノ基；R³がフッ素原子；R⁴がフッ素原子；Xが窒素原子；Yが-C F=；Zが-C H=；Wが-C C I=、-C Br=又は-C CH₃=；R⁵が式(a)で示さ

れる基 ($e = 3$) ; R^6 が水素原子の場合である。

上記一般式 (1) のピリドンカルボン酸誘導体の塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩の両方を形成することができる。なお、この塩にはホウ素化合物とのキレート塩を形成したものも含まれる。酸付加塩としては、例えば(イ) 塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、(ロ) ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、マレイン酸などの有機カルボン酸との塩、(ハ) メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また塩基付加塩としては、例えば、(イ') ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、(ロ') カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、(ハ') アンモニウム塩、(ニ') トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシリルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩を挙げることができる。また、ホウ素化合物としては、フッ化ホウ素などのハロゲン化ホウ素、アセトキシホウ素などの低級アシルオキシホウ素が挙げられる。

本発明のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩は、未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、そのすべての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。また、このピリドンカルボン酸誘導体又はその塩は、光学活性体として存在し得、これらの光学活性体も本発明の化合物に包含される。更に、異なる立体異性体(シス型、トランス型)としても存在し得、これらの立体異性体もまた本発明の化合物に包含される。

上記一般式 (1) で示される本発明のピリドンカルボン酸誘導体

又はその塩は、置換基の種類等によって、それにあった任意の方法によって製造されるが、その一例を挙げれば次のとおりである。

(工程 1)

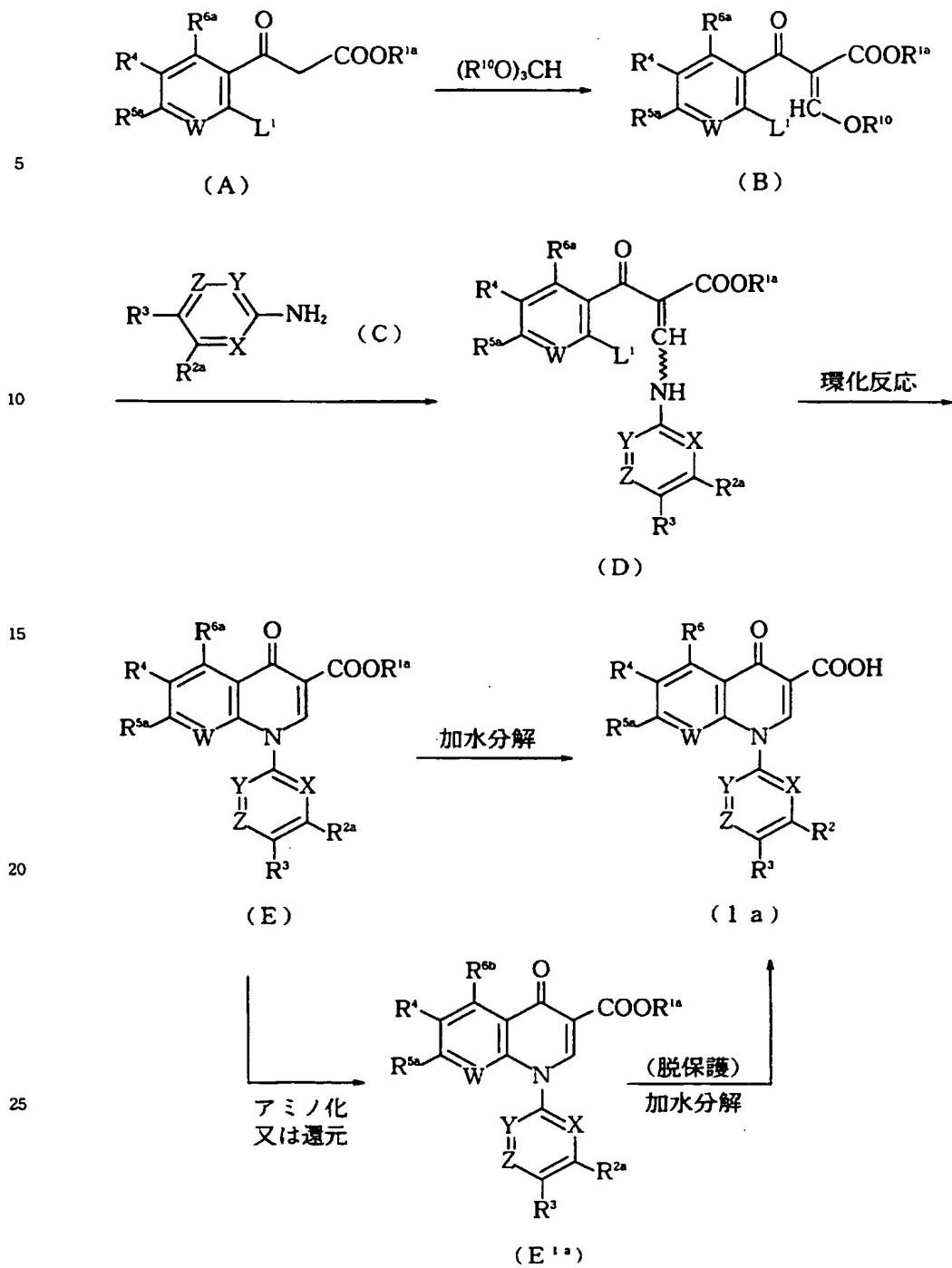
一般式 (1) で表わされる化合物のうち、R¹ が水素原子又は低級
5 アルキル基で、R⁵ がハロゲン原子である化合物 (1 a) の製造は、
例えば以下の反応式に表される一連の工程 1 によって製造される。

10

15

20

25



[式中、 R^{1a} は低級アルキル基を示し、 R^{1b} は低級アルキル基を示し、 L' はハロゲン原子を示し、 R^{5a} はハロゲン原子を示し、 R^{2a} はヒドロキシル基、低級アルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基又は保護基されたアミノ基を示し、 R^{6a} は水素原子、ハロゲン原子又は二トロ基を示し、 R^{6b} は保護されていてもよいアミノ基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 及び W は前記と同じ意味を有する]

すなわち、本発明化合物（1a）は化合物（A）にオルトギ酸エチル又はオルトギ酸メチルなどのオルトギ酸エステル類を反応させてアクリル酸エステル誘導体（B）とした後、アミノ化合物（C）を反応させ化合物（D）とし、次いで環化反応に付して化合物（E）とし、これを加水分解することにより化合物（1a）を得ることができる。

化合物（A）とオルトギ酸エステル類との反応は通常0～160°C、好ましくは50～150°Cで行なわれ、反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは、1～10時間である。またオルトギ酸エステル類の使用量は、化合物（A）に対して等モル以上、とりわけ約1～10倍モルが好ましい。また、反応補助剤として、無水酢酸等のカルボン酸無水物を加えることが望ましい。反応補助剤の量としては、化合物（A）に対して等モル以上、とりわけ約1～10倍モルが好ましい。

化合物（C）との反応は無溶媒又は適当な溶媒中で行なわれる。ここで使用される溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれでもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのようなエーテル類；ベンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロインなどのような脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、

プロパノールなどのようなアルコール類等が挙げられる。本反応は通常0～150℃、好ましくは0～100℃で行なわれ、反応時間は、通常10分～48時間である。化合物(C)の使用量は化合物(A)に対して、等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルである。

5 また別法として、化合物(A)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなどのアセタール類を反応させた後、化合物(C)を反応させて化合物(D)へ導くこともできる。アセタール類との反応に使用される溶媒としては、本反応に影響しないものならいすれのものを用
10 いてもよく、例えば、前述したものが挙げられる。本反応は通常0～150℃、好ましくは室温～100℃で行われ、反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは1～10時間である。

次に、化合物(D)を環化反応に付して化合物(E)を得る反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下適当な溶媒中で行われる。
15 本反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいすれも使用でき、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒が挙げられる。また使用される塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウムなどのアルカリ金属類；水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブロトキシドなどのアルコキシド類；フッ化ナトリウム、フッ化カリウムなどの金属フッ化物；トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.

4. 0] ウンデセン (DBU) などのような有機塩類が挙げられる。本反応の反応温度は通常 0 ~ 200 ℃、好ましくは室温 ~ 180 ℃がよく、反応は通常 5 分 ~ 24 時間で終了する。塩基性化合物の使用量は化合物 (D) に対して等モル以上、好ましくは等モル ~ 2 倍モルがよい。

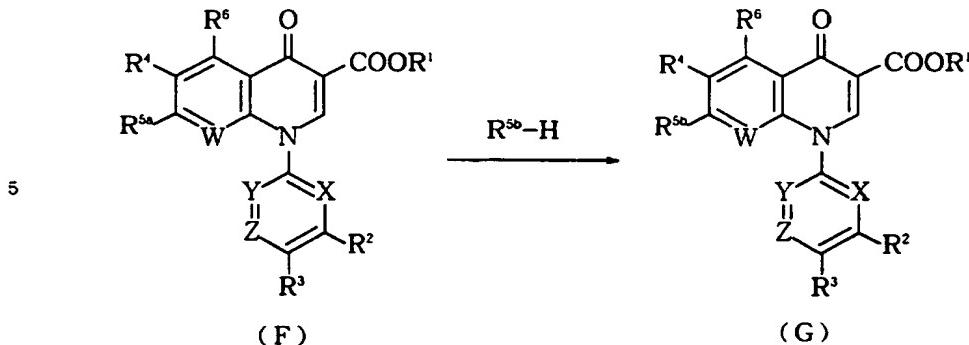
化合物 (E) を加水分解して、R^{1a} のカルボキシ保護基及び / 又は R^{2a} のアミノ保護基を脱離することにより化合物 (1a) を得ることができる。

加水分解は、通常の加水分解反応に用いられる反応条件のいずれも適用できるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性化合物；塩酸、硫酸、臭化水素酸などの鉱酸；あるいは p-トルエンスルホン酸などの有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのようなケトン類、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中で行われる。本反応は、通常室温 ~ 180 ℃、好ましくは室温 ~ 140 ℃で行われ、反応時間は通常 1 ~ 24 時間である。

尚、一般式 (1) 中 R⁶ が保護されていてもよいアミノ基である化合物は、R^{6a} がハロゲン原子又はニトロ基である化合物 (A) を出発原料として用いて前記反応を行うことにより化合物 (E) とした後、当該ハロゲン原子をアミノ化すること又はニトロ基を還元することにより上記化合物 (E^{1a}) を得、更に所望によりアミノ保護基を脱離した後、カルボキシ保護基を脱離することにより上記化合物 (1a) に導くことができる。

(工程 2)

上記一般式 (1) で示される本発明の化合物のうち、R⁵ が置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基である化合物は、例えば以下の反応式に表される工程 2 によって製造される。



10 [式中、 R^{5b} は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^6 、X、Y、Z及びWは前記と同じ意味を有する]

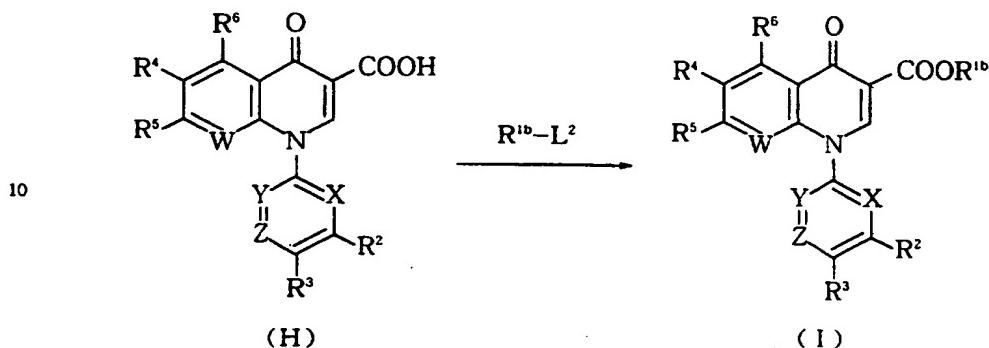
すなわち、化合物 (F) を、式 $R^{5b}-H$ で表される化合物を用いてアミノ化することにより化合物 (G) が得られる。

本反応は、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；メタノール、エタノールなどのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、ピリジン等の、反応に影響を与えない溶媒中、必要に応じて脱酸剤、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン(DBU)などの存在下室温～160℃において行われる。反応時間は数分～48時間、好ましくは10分～24時間である。化合物 $R^{5b}-H$ の使用量は化合物(F)に対して等モル以上、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。なお、化合物(F)は上記(工程1)と同様にして得ることができ、また R^1 がカルボキシ保護基である場合、所望により加水分解することにより水素原子

に変換することができる。

(工程 3)

一般式(1)で表わされる化合物のうち、R'がカルボキシ保護基である化合物は、例えば以下の反応式に示される工程3によって製造される。



〔式中、 R^{1b} はカルボキシ保護基を示し、 L^2 はハロゲン原子を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、Z及びWは前記と同じ意味を有する〕

すなわち、化合物（I）は化合物（H）にハロゲン化合物R^{1b}—L²
を反応させることによって得られる。ここで使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエンなどのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒類；アセトニトリルなどの不活性溶媒を挙げることができる。
反応温度は通常室温～100℃付近である。本反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、DBU、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどのような塩基性化合物の存在下に行なうことが好ましい。なお、化合物（H）は、上記（工程1）又は（工程2）により得ることができる。

上記の工程 1 ~ 3 で使用される原料化合物中に本反応に関与しな

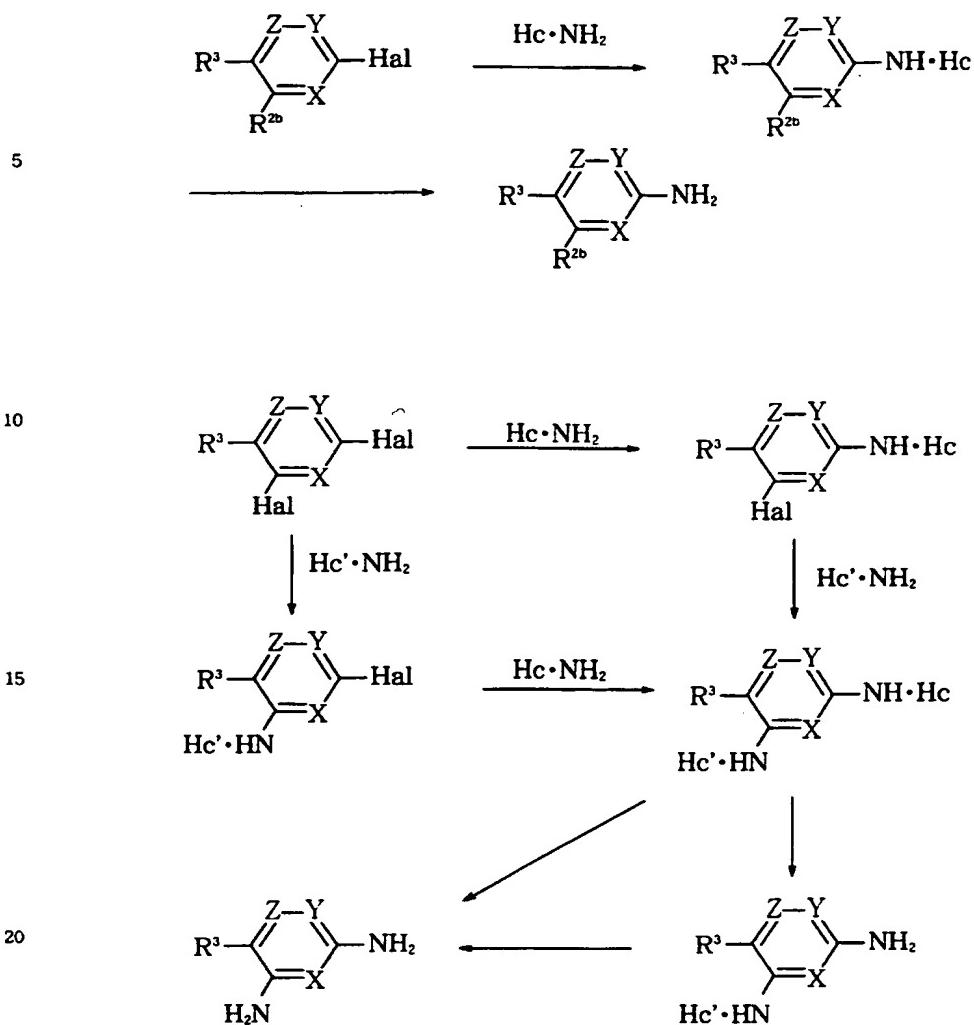
いアミノ基、イミノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基又はカルボキシル基等が存在する場合は、これらの基を保護した形で用い、反応完了後、常法によってその保護基を除去することができる。この場合の保護基としては、反応によって形成される本発明の化合物の構造を破壊することなく除去し得るものであればいかなるものでもよく、ペプチド、アミノ糖、核酸の化学の分野で通常用いられている基が好適に使用される ("Protective Groups in Organic Synthesis" Second Editor, T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. 1991)。

なお、原料化合物(A)は以下の文献に記載の方法或いは、これに準じた方法で製造し得る。

- 1) J. Heterocyclic Chem. 22, 1033 (1985)
- 15 2) Liebigs Ann. Chem. 29 (1987)
- 3) J. Med. Chem. 31, 991 (1988)
- 4) J. Org. Chem. 35, 930 (1970)
- 5) 特開昭62-246541号
- 6) 特開昭62-26272号
- 20 7) 特開昭63-145268号
- 8) J. Med. Chem. 29, 2363 (1986)
- 9) J. Fluorin Chem. 28, 361 (1985)
- 10) 特開昭63-198664号
- 11) 特開昭63-264461号
- 25 12) 特開昭63-104974号
- 13) 欧州特許出願第230948号
- 14) 特開平2-282384号
- 15) 特表平3-502452号
- 16) J. Het. Chem. 27, 1609 (1990)

また、原料化合物（C）は任意の方法によって製造できるが、一例を挙げれば以下の通りである。

即ち、公知のハロゲンーアミン置換反応に従い、6員環を構成する炭素原子に結合しているハロゲン原子をアンモニア、アルキルアミン、ベンジルアミン等のアミン類で置換することにより得ることができる。なお、アミンとしてアルキルアミン、ベンジルアミン等の置換アミンを用いた場合には、下記反応式に示すように、適宜常法によりその置換アミノ基の置換基を脱離すればよい。この場合、 R^{2a} が置換もしくは無置換のアミノ基又は保護基で置換されたアミノ基の場合、同様のハロゲンーアミン置換反応を順次行えばよい。



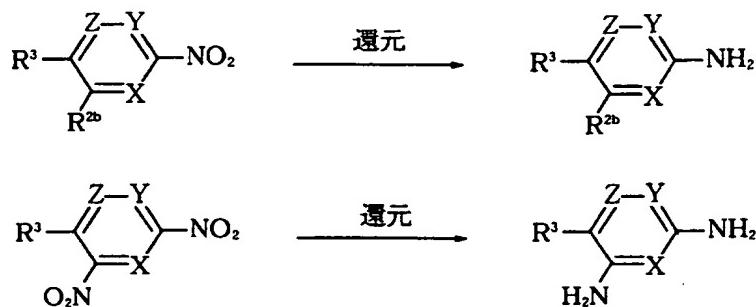
[上記式中、 H_a は F 、 Cl 等のハロゲン原子、 $H_c \cdot NH$ 及び
 $H_{c'} \cdot NH$ はそれぞれ置換アミノ基又は保護基で置換されたアミ
25 ノ基であり、 $H_c \cdot NH_2$ 及び $H_{c'} \cdot NH_2$ はそのアミンである。ま
た R^{20} はヒドロキシル基又は低級アルコキシ基を示す。 R^3 、 X 、 Y 、
 Z は上記と同様の意味を示す。]

ここで、目的物の含窒素6員環上の置換基（ R^3 、及び X 、 Y 、 Z が $-CR^7$ 又は $-CH=$ である場合は R^7 及び水素原子）に対応する

置換基を有する原料となるジハロゲン置換含窒素 6 員環化合物の入手が困難な場合には、上記の置換アミノ基によるハロゲンーアミン置換反応と並行して適当な置換基交換反応を行うことにより、より入手容易なジハロゲン置換含窒素 6 員環化合物を出発物質として目的物を得ることができる。特に有用な上記置換基交換反応としては、ハロゲン原子をアミノ基に置換し、更にこれをザンドマイアー反応やシーマン反応によって別のハロゲン原子やシアノ基に置換する方法、ハロゲン原子をヒドロキシ基に置換し、更にこれをハロゲン化リンやオキシハロゲン化リンで処理することによって別のハロゲン原子に置換する方法、臭素原子や塩素原子をフッ化カリウムなどを用いてフッ素原子に置換する方法、ハロゲン原子を水素添加反応によって水素原子に置換する方法、アルコキシカルボニル基やアシリル基をハイドライド化合物などによって還元し低級アルキル基に置換する方法、カルボキシル基を脱カルボキシル反応によって水素原子に置換する方法等が挙げられ、これらを組み合わせることも可能である。また、上記の置換基交換反応を行うにあたって、導入したアミノ基やヒドロキシル基を有する化合物を更に置換基交換反応に供する場合には、これらのアミノ基やヒドロキシル基を保護しておくことが必要になる場合がある。これらの場合には、アミノ基においてはフタルイミド化などによって、またヒドロキシ基ではベンジルオキシ化などによって保護し、所望の時点で脱保護すればよい。また、上記反応式中 H a l で示したハロゲンーアミン置換反応に関与するハロゲン原子は、特に制限されるものではないが、反応性の高いフッ素原子であることが好ましく、この場合反応性の高い他の部位にも置換基としてフッ素原子が存在する場合には、これを上記反応によって臭素原子や塩素原子などの他のハロゲン原子に置換してその部位を保護しておくことができる。

また、下記反応式に示すように、常法に従ってニトロ基をアミノ基に還元する方法により、上記原料化合物 (C) を得ることもでき

る。



[R^{2b} 、 R^3 、 X 、 Y 、 Z は上記と同様の意味を示す。]

10 このようにして得られた本発明の化合物は常法に従い単離、精製される。単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離アミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

15 本発明の上記一般式(1)で示される化合物又はその塩は、抗菌剤として、注射、経直腸、点眼等の非経口投与、固体若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。

20 注射剤のための本発明抗菌剤組成物の形態としては、製薬上許容し得る無菌水若しくは非水溶液、懸濁液若しくは乳濁液が挙げられる。適当な非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。このような組成物は補助剤、例えば防腐剤、湿润剤、乳化剤及び分散剤をも含有することができる。これら組成物は例えば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌剤あるいは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固体組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

25

点眼投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を加えることができる。

経口投与のための固形製剤にはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製にあたっては一般に本発明化合物を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖又はでんぶんと混和する。この製剤はまた通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を用いてもよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、更に、緩衝剤を用いてもよい。錠剤及び丸剤には腸溶性被膜を施してもよい。

経口投与のための液体製剤には、当業者間で普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシール剤が挙げられる。かかる不活性希釈剤に加えて、組成物には補助剤例えば湿润剤、乳化、懸濁剤、ならびに甘味、調味及び香味剤も配合することができる。

経直腸投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて賦形剤例えばカカオ脂若しくは坐剤ワックスを含有していてもよい。

本発明化合物の投与量は投与される化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に一日当たり約0.1～1000mg/kg、特に約0.5～100mg/kgが好ましい。また、所望によりこの一日量を2～4回に分割して投与することもできる。

本発明の新規ピリドンカルボン酸誘導体及びその塩は極めて抗菌効果が高く、光毒性、細胞毒性が低いため、人体及び動物用の医薬品として、また魚病薬、農薬、食品保存剤等として広く使用することができる。更に、本発明の化合物は抗ウイルス作用、特に抗HIV（ヒト免疫不全ウイルス）作用を有することが期待でき、エイズの予防又は治療に効果を有すると考えられる。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[参考例1]

2 - (t - ブチルアミノ) - 3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジンの合成

2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロピリジン 11 . 0 g と t - ブチルアミン 18 . 5 g を 40 m l のアセトニトリルに加え、60 °C で 5 日間攪拌したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 100 m l のクロロホルムを加え、50 m l の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として 9 . 7 g の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDC₁₃) δ ;
 10 1 . 45 (s, 9 H) , 4 . 40 (br s, 1 H) , 7 . 16 (ddd,
 J = 7 Hz, 8 Hz, 9 Hz, 1 H)

[参考例 2]

2 - ベンジルアミノ - 6 - (t - ブチルアミノ) - 3 , 5 - ジフルオロピリジンの合成

15 2 - (t - ブチルアミノ) - 3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン 9 . 7 g を 15 . 5 g のベンジルアミンとともに 20 m l の N - メチルピロリドンに加え、160 °C で一昼夜攪拌した。放冷した後、50 m l のクロロホルムを加え、500 m l の蒸留水で 3 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、暗緑色の油状物として約 16 . 5 g の粗製の標記化合物を得た。

[参考例 3]

2 - アミノ - 6 - (t - ブチルアミノ) - 3 , 5 - ジフルオロピリジンの合成

上記の粗製 2 - ベンジルアミノ - 6 - (t - ブチルアミノ) - 3 , 25 5 - ジフルオロピリジンの 10 . 7 g を 1 . 10 g の 10 % パラジウム炭素と 3 . 8 g の濃塩酸とともに 60 m l のメタノールに加え、室温で一昼夜水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去した。残渣に 150 m l のクロロホルムを加え、80 m l の 10 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、洗液を 50 m l のクロロホルム

で再抽出した。クロロホルム層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をクロマトグラフィーに付し（シリカゲル 100 g、溶出液クロロホルム・n-ヘキサン 2 : 1 → クロロホルム）淡褐色の油状物として 3.3 g の標記化合物を得た。

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ ;
 1. 43 (s, 9 H), 4.11 (br s, 2 H), 6.94 (t, J = 10 Hz, 1 H)

[実施例 1]

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

4.20 g の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 15 ml に、2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン 3.30 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、橙色の固体残渣を得た。これに、4.0 g の無水炭酸カリウムと 8 ml の N,N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 10 分攪拌した。放冷し、50 ml のクロロホルムと 500 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、500 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、4.67 g の標記化合物を無色粉末として得た。

25 融点：203-205 °C

1H NMR (CDCl₃) δ ;
 1.39 (s, 9 H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.70 (br s, 1 H), 7.21 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J

= 8 Hz, 10 H), 8.50 (s, 1 H)

[実施例2]

エチル 8-ブロモ-1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5-
ジフルオロピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキ
⁵ ソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

1. 32 g の 3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 5 ml に、2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジンを TLC で反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄色の固体残渣を得た。これに、1.2 g の無水炭酸カリウムと 2 ml の N,N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.41 g の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 198 - 203 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.38 (s, 9 H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.71 (br s, 1 H), 7.20 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 9 Hz, 10 H), 8.54 (s, 1 H)

[実施例3]

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5-
ジフルオロピ
リジン-2-イル]-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,
⁴ ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0. 27 g の 2, 3, 4, 5 - テトラフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 - (2, 3, 4, 5 - テトラフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 1 ml に、 2 - アミノ - 6 - (t - ブチルアミノ) - 3, 5 - ジフルオロピリジンを TLC で反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、 0. 6 g の無水炭酸カリウムと 1 ml の N, N - ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分攪拌した。放冷し、 30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、 300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、 0. 15 g の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 174 - 178 °C

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1. 42 (s, 9 H), 4. 40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 71 (br s, 1 H), 7. 25 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8. 16 (ddd, J = 2 Hz, 8 Hz, 10 H), 8. 48 (s, 1 H)

20 [実施例 4]

エチル 1 - [6 - (t - ブチルアミノ) - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル] - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレートの合成

25 0. 27 g の 2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 - (2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 1 ml に、 2 - アミノ - 6 - (t - ブチル) アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジンを TLC で反応を

追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、0.5 g の無水炭酸カリウムと 1 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、0.19 g の標記化合物を黄色結晶として得た。

融点：158 – 160 °C

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.39 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.68 (br s, 1 H), 7.27 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 7 Hz,), 8.75 (s, 1 H)

15 [実施例 5]

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8

-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 4.10 g を 10 ml の 4 規定塩酸と 10 ml の酢酸の混液に加えて、5 時間攪拌加熱環流した。20 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 3.32 g の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：280 °C 以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

6.80 (s, 2 H), 7.99 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.38 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H)

〔参考例4〕

2-ベンジルアミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン 12.0 g とベンジルアミン 18.0 g を 50 ml のアセトニトリルに加え、2時間攪拌
 5 加熱還流したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 150 ml の酢酸エチルを加え、150 ml の蒸留水、ついで 150 ml の 10 % クエン酸水溶液で 2 回洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として 16.0 g の標記化合物を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ :

4.58 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4.81 (br s, 1 H),
 7.23 (m, 1 H), 7.35 (m, 5 H)

〔参考例5〕

2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

15 上記の粗製 2-ベンジルアミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの 7.60 g を 0.55 g の 10 % パラジウム炭素と 2 ml の酢酸とともに 40 ml のメタノールに加え、50 °C で一昼夜水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去した。析出物を n-ヘキサンに分散して濾取、3.85 g の標記化合物を無色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ :

4.53 (br s, 2 H), 7.27 (m, 1 H)

〔参考例6〕

2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジンの合成

2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジン 3.90 g を、7.60 g の p-メトキシベンジルアミンとともに 10 ml の N-メチルピロリドンに加え、窒素雰囲気下 140 °C で一昼夜攪拌した。放冷した後、50 ml のクロロホルムを加え、500 ml の蒸留水

で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をクロマトグラフィーに付し（シリカゲル32g、溶出液：クロロホルム）淡黄色の油状物として4.50gの粗製の標記化合物を得た。

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ :
 3.80 (s, 3H), 4.18 (br s, 1H), 4.49 (br s, 3H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 10 Hz, 2H)

[実施例6]

10 エチル 8-クロロ-1-[3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

15 2.52gの3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液18mlに、2-アミノ-3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン2.65gを加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、残渣に、2.5gの無水炭酸カリウムと6mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加えて90℃で15分攪拌した。放冷し、50mlのクロロホルムと500mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、500mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノールで洗って、3.20gの標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：197-200℃

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.

4.1 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.48 (m, 2 H), 5.10
 (br s, 1 H), 6.83 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.20
 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.25 (dd, J = 8 Hz, 9 Hz,
 1 H), 8.31 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8.47
 5 (s, 1 H)

〔実施例7〕

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8
-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキ
ノリン-3-カルボン酸の合成

10 エチル 8-クロロ-1-[3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 3.00 g を 6 ml の 4 規定塩酸と 6 ml の酢酸の混液に加えて、
 16 時間攪拌加熱環流した。放冷、放置し析出物をデカンテーションして取り、ついで少量の蒸留水を加えて振り、静置、デカンテーションして洗った。10 ml のエタノールを加え 1 時間攪拌加熱環流し、放冷、放置し析出物をデカンテーションして取り、ふたたび 10 ml のクロロホルムを加え 1 時間攪拌加熱環流、放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 1.25 g
 20 の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

〔実施例8〕

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-7
-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-8-クロロ-
6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カル
ボン酸の合成

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 60 mg、(3S)-3-アミノピロリジン 60 mg を 250 mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、

90°Cで1時間加熱環流した。1mlのエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、41mgの標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点：248-250°C（分解）

5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.73 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 4.67 (m, 2H),
6.75 (br s, 2H), 7.95 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H),
7.98 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H) (一部のシグナルは水のプロトンと重なって判別できていない)

10 [実施例9]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3-

5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ
-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-
15 8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ
キノリン-3-カルボン酸 100mg、3-アミノアゼチジンニ塩
酸塩 80mg、N-メチルピロリジン 150mg を 350mg の N,
N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間 90°C で攪拌した。1ml
のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイ
20 ソプロピルエーテルの順に洗って、86mg の標記化合物を無色粉
末として得た。

融点：260-263°C（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

3.73 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.67 (m, 2H),
25 6.74 (br s, 2H), 7.86 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H),
7.94 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H)

[実施例10]

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-
-クロロ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-

-イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 90 mg 、 3 - メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 80 mg 、 N - メチルピロリジン 160 mg を 400 mg の N , N - ジメチルホルムアミドに加え、 1 時間 90 °C で攪拌した。 0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、 92 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 259 - 265 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;
 2. 20 (s, 3 H) , 3. 48 (m, 1 H) , 4. 14 (m, 2 H) ,
 4. 64 (m, 2 H) , 6. 75 (br s, 2 H) , 7. 86 (d,
 15 J = 14 Hz, 1 H) , 7. 94 (t, J = 9 Hz, 1 H) , 8.
 68 (s, 1 H)

[実施例 11]

1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (3 - アミノ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 80 mg 、 3 - アミノ - 3 - メチルアゼチジン二塩酸塩 60 mg 、 N - メチルピロリジン 150 mg を 350 mg の N , N - ジメチルホルムアミドに加え、 40 分間 90 °C で攪拌した。 0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノールで洗って、 64 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 280 °C 以上

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

1. 35 (s, 3H), 4. 19 (m, 2H), 4. 30 (m, 2H),
 6. 75 (br s, 2H), 7. 86 (d, J = 14 Hz, 1H),
 7. 94 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 68 (s, 1H)

5 [実施例 1 2]

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8
- クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 -
イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸・
3 - ヒドロキシアゼチジン塩の合成

10 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 100 mg、3 - ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 60 mg、N - メチルピロリジン 150 mg を 800 mg のアセトニトリルに加え、1 時間加熱環流した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、56 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 185 - 190 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

3. 45 (m, 2H), 3. 65 (m, 2H), 4. 14 (m, 2H),
 20 4. 39 (m, 1H), 4. 46 (m, 1H), 4. 68 (m, 2H),
 6. 70 (br s, 2H), 7. 80 (d, J = 14 Hz, 1H),
 7. 91 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 52 (s, 1H)

[実施例 1 3]

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8
- クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 -
イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸・
N - メチルピロリジン塩の合成

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ

キノリン-3-カルボン酸300mg、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩110mg、N-メチルピロリジン300mgを2000mgのN,N-ジメチルホルムアミドに加え、10時間80℃で攪拌した。2mlのエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、222mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：234-238℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

1. 67 (m, 4H), 2. 24 (s, 1H), 2. 38 (m, 4H),
 10 4. 18 (m, 2H), 4. 47 (m, 1H), 4. 71 (m, 2H),
 5. 73 (m, 1H), 6. 75 (br s, 2H), 7. 86 (d,
 J = 14 Hz, 1H), 7. 94 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.
 67 (s, 1H)

[実施例14]

15 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-
-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-7-ピペラジノ-1,4-
ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸50mg、ピペラジン50mgを170mgのN,N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間90℃で攪拌した。約0.3mlのエタノールを加えて放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、33mgの標記化合物を無色粉末として得た。

25 融点：273-277℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

2. 82 (m, 4H), 3. 16 (m, 4H), 6. 76 (br s,
 2H), 7. 95 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 05 (d, J =
 12 Hz, 1H), 8. 79 (s, 1H)

〔参考例 7〕

3, 5, 6-トリフルオロ-2-(メチルアミノ)ピリジンの合成

2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン 4.5 g とメチルアミン (10% 水溶液) 10 ml を 10 ml のアセトニトリルに加え、
5 50°Cで2時間攪拌したのち、50 ml のクロロホルムを加え、250 ml の蒸留水で4回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡褐色の油状物として粗製の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

10 2.99 (d, J = 5 Hz, 3 H), 4.53 (br s, 1 H),
7.20 (ddd, J = 7 Hz, 8 Hz, 9 Hz, 1 H)

〔参考例 8〕

2-ベンジルアミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジンの合成

15 上記の 3, 5, 6-トリフルオロ-2-(メチルアミノ)ピリジン全量を、10 g のベンジルアミン、とともに 20 ml の N-メチルピロリドンに加え、140°Cで19時間攪拌した。放冷した後、50 ml のクロロホルムを加え、200 ml の蒸留水で6回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、油状物として粗製の標記化合物を得た。

〔参考例 9〕

2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジンの合成

2-ベンジルアミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)
25 ピリジンの全量を 0.55 g の 10% パラジウム炭素とともに 10 ml のメタノールと 1 ml の濃塩酸の混液に加え、50°Cで一晩水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去した。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、50 ml の 5% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に

濃縮し、析出した固体を濾取し、840mgの標記化合物を淡灰色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ ;
 2. 95 (d, J = 5 Hz, 3 H), 4. 19 (br s, 3 H),
 5. 6. 98 (t, J = 10 Hz, 1 H)

[実施例15]

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メチルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

10 0. 70gの3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液5mlに、2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン430mgを加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、0. 3gの無水炭酸カリウムと2mlのN, N-ジメチルホルムアミドを加えて90°Cで10分攪拌した。放冷し、30mlのクロロホルムと300mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、784mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：207-209°C

¹H NMR (CDCl₃) δ ;
 1. 41 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2. 98 (d, J = 5 Hz,
 25 3 H), 4. 41 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 85 (br s,
 1 H), 7. 23 (dd, J = 8 Hz, 9 Hz, 1 H), 8. 32
 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8. 50 (s, 1 H)

[実施例16]

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6

-メチルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(3,5-ジフルオロ-6-メチルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 510 mg を 3 ml の 4 ml の 4 標定塩酸と 1 ml の 酢酸の混液 (1 : 1, v / v) に加えて、2 時間半攪拌加熱環流した。2 ml の 蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 454 mg の 標記化合物を灰色粉末として得た。

融点 : 236 - 242 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

2. 67 (d, J = 5 Hz, 3 H), 5. 94 (br s, 1 H),
 7. 06 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7. 45 (dd, J = 10 Hz,
 12 Hz, 1 H), 8. 41 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1 H),
 8. 72 (s, 1 H)

[実施例 17]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1-(3,5-ジフルオロ-6-メチルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(3,5-ジフルオロ-6-メチルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 60 mg、N-メチルピロリジン 120 mg を 400 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 100 °C で攪拌した。0.5 ml の エタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、102 mg の 標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 222 - 227 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;
 2. 77 (d, J = 5 Hz, 3 H), 3. 75 (m, 1 H), 4.
 07 (m, 2 H), 4. 67 (m, 2 H), 7. 19 (br s, 1 H),
 7. 88 (d, J = 14 Hz, 1 H), 7. 95 (t, J = 7 Hz,
 5 1 H), 8. 70 (s, 1 H)

[参考例 1 0]

2 - ベンジルアミノ - 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 4 - メチルピリジンの合成

2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ - 4 - メチルピリジン 1. 65 g
 10 とベンジルアミン 2. 30 g を 2 ml の N - メチルピロリドンに加え、80 °Cで2時間攪拌した。放冷した後、25 ml のクロロホルムを加え、300 ml の蒸留水で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、粗製の標記化合物を得た。

15 [参考例 1 1]

2 - アミノ - 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 4 - メチルピリジンの合成

上記の粗製 2 - ベンジルアミノ - 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 4 - メチルピリジンの全量を 0. 18 g の 10% パラジウム炭素と 2 ml の酢酸とともに 4 ml のメタノールに加え、50 °Cで一昼夜水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去し、1. 35 g の標記化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ ;

2. 26 (t, J = 2 Hz, 3 H), 4. 40 (br s, 2 H)

25 [参考例 1 2]

2 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (p - メトキシベンジルアミノ) - 4 - メチルピリジンの合成

2 - アミノ - 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 4 - メチルピリジン 1.
 35 g を、3. 0 g の p - メトキシベンジルアミンとともに 3 ml

の N - メチルピロリドンに加え、窒素雰囲気下 140 °C で 18 時間攪拌した。放冷した後、30 ml のクロロホルムを加え、300 ml の蒸留水で 3 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をクロマトグラフィーに付し（シリカゲル 20 g、溶出液：クロロホルム・n-ヘキサン 1 : 1 → クロロホルム）淡黄色の油状物として 0.90 g の粗製の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

2. 15 (t, J = 2 Hz, 3 H), 3. 80 (s, 3 H), 4. 11 (br s, 2 H), 4. 41 (br s, 1 H), 4. 48 (m, 2 H), 6. 87 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7. 27 (d, J = 8 Hz, 2 H)

[実施例 18]

エチル 8-クロロ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)-4-メチルピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.78 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 3 ml に、2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)-4-メチルピリジン 0.90 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、残渣に、1.3 g の無水炭酸カリウムと 3 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を 300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し褐色の油状物として粗製の標記化合物を得た。

〔実施例 19〕

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

5 エチル 8 - クロロ - 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (p - メトキシベンジルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートの全量を 2. 5 ml の 4 規定塩酸と 2. 5 ml の酢酸の混液に加えて、3 時間攪拌加熱環流した。放冷、放置し残渣に
10 10 ml の蒸留水を加えて減圧下に濃縮し、ついで 10 ml のエタノールを加えて減圧下に濃縮する操作を 3 回繰り返した後、残渣に 6 ml のクロロホルムを加え 1 時間攪拌加熱環流、放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 128 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

15 融点：253 - 257 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

2. 24 (s, 3 H), 6. 67 (br s, 2 H), 8. 38 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 89 (s, 1 H)

〔実施例 20〕

20 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 50 mg、3 - アミノアゼチジンニ塩酸塩 40 mg、N - メチルピロリジン 120 mg を 280 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90 °C で攪拌した。
0. 4 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノ-

ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、45mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：243-245°C（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

5 2.23 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.05 (m, 2H),
4.67 (m, 2H), 6.60 (br s, 2H), 7.85 (d,
J = 14 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)

[参考例13]

4-(t-ブチルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロピリジンの合成

ペンタフルオロピリジン24.5gを100mlのアセトニトリルに加え、水浴につけて攪拌しながらt-ブチルアミン30gを滴下した。室温に戻し150mlのクロロホルムを加え、800mlの蒸留水で2回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として23gの標記化合物を得た。

[参考例14]

2-ベンジルアミノ-4-(t-ブチルアミノ)-3,5,6-トリフルオロピリジンの合成

20 4-(t-ブチルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロピリジン6.8gを7.2gのベンジルアミンとともに10mlのN-メチルピロリドンに加え、115°Cで一昼夜攪拌した。放冷した後、40mlのクロロホルムを加え、400mlの蒸留水で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、暗緑色の油状物として約8.0gの粗製の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.39 (s, 9H), 4.16 (br s, 1H), 4.55 (br s,
2H), 4.48 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)

〔参考例 15〕

2-アミノ-4-(t-ブチルアミノ)-3,5,6-トリフルオロピリジンの合成

粗製 2-ベンジルアミノ-4-(t-ブチル)アミノ-3,5,6-トリフルオロピリジンの 4.0 g を 0.43 g の 10% パラジウム炭素とともに 13 ml の 酢酸に 加え、60°C で 6 時間 水素添加した。触媒を 濾別 したのち 溶媒等を 減圧下 留去し 褐色の油状物として 粗製の 標記化合物を得た。

〔参考例 16〕

10 エチル 3-[(4-t-ブチルアミノ-3,5,6-ピリジン-2-イル)アミノ]-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロフェニル)アクリレートの合成

エチル 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルアセテート 1.4 g に 無水酢酸 1.5 g, オルトキ酸トリエチル 1.5 g 15 を 加え 2 時間 加熱還流後、溶媒を 留去し、残渣に トルエンを 加え 共沸させた。残渣の 半量に クロロホルム 3 ml を 加え、2-アミノ-3,5,6-トリフルオロ-4-(t-ブチルアミノ)ピリジン 1 g の クロロホルム 5 ml 溶液を 氷冷下で 滴下し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を 留去し、析出した 固体を 濾取、ジエチルエーテルで洗い、20 標記化合物 1.14 g を 得た。

〔実施例 21〕

エチル 1-(4-t-ブチルアミノ-3,5,6-トリフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

25 エチル 3-[(4-t-ブチルアミノ-3,5,6-ピリジン-2-イル)アミノ]-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロフェニル)アクリレート 1.14 g の N,N-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、炭酸カリウム 700 mg を 加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を 氷水中に 注入し、酢酸エチルを 加え 抽出

し有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、固体を濾取し無色粉末の標記化合物 1. 25 g を得た。

融点 : 145 - 146 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

5 1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.78 (1 H, br s), 8.31 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.44 (1 H, s)

[実施例 2 2]

1 - (4 - アミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - (4 - t - ブチルアミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 300 mg
に 12 規定塩酸 3 ml、酢酸 0.5 ml を加えて、1.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した固体を濾取し、エタノール統いてジエチルエーテルで洗い、無色粉末の標記化合物 168 mg を得た。

融点 : 280 - 283 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

7.54 (s, 1 H), 8.38 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H)

[実施例 2 3]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (4 - アミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、トリエチルアミン 250 mg のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を 80 °C で攪拌している中に、

1 - (4 - アミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 150 mg を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を放冷後、ジエチルエーテルでデカントし、残渣に5 エタノールを加えて固体を分散させ、濾取し固体をエタノールで洗い乾燥し、淡黄色粉末の標記化合物 85 mg を得た。

融点：230°C以上で分解

¹H NMR (d₆ - DMSO + TFA) δ ;
 4. 05 (m, 1 H), 4. 45 (m, 2 H), 4. 77 (m, 2 H),
 10 7. 50 (2 H, br s), 7. 93 (d, J = 14 Hz, 1 H),
 8. 32 (br s, 2 H), 8. 80 (s, 1 H)

[参考例 17]

3, 5 - ジアミノ - 2 - クロロピリジンの合成

15 鉄粉 2. 19 g、水 5 ml、エタノール 10 ml を合わせ、80 °Cで2分間攪拌した。濃塩酸 1 ml を少しずつ加え、同温で液性が中性になるまで攪拌した。2 - クロロ - 3, 5 - ジニトロピリジン 1 g をエタノール 5 ml に懸濁させ反応液に少しずつ加え、80 °Cで40分攪拌した。反応液を放冷後、鉄をセライトでろ去し濾液の溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて固体を分散させて濾取20 し、標記化合物 360 mg を得た。

[参考例 18]

エチル 3 - [(5 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) アクリレートの合成

25 エチル 3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロベンゾイルアセテート 1. 4 g に無水酢酸 1. 5 g, オルトき酸トリエチル 1. 5 g を加え2時間加熱還流後、溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え共沸させた。残渣の半量にクロロホルム 3 ml を加え、3, 5 - ジアミノ - 2 - クロロピリジン 360 mg のエタノール 3 ml 溶液を室

温で滴下し、室温で30分攪拌した。反応液の溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーにより精製し標記化合物200mgを得た。

[実施例24]

エチル 1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル [(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)アミノ] - 2 - (3-クロロ-2,4,5-トリフルオロフェニル)アクリレート 180mg の N, N-ジメチルホルムアミド 3ml 溶液へ、炭酸カリウム 57mg を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルを加え抽出し有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、固体を濾取し、淡黄色粉末の標記化合物 125mgを得た。

融点：233-236°C

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 39 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 40 (q, J = 7 Hz, 2H), 4. 46 (br s, 2H), 7. 04 (s, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 86 (s, 1H), 8. 32 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 37 (s, 1H)

[実施例25]

1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 100mg に濃塩酸 3ml を加えて2時間還流した。反応液を放冷後、析出した固体を濾取した。固体をエタノールで洗い、淡黄色粉末の標記化合物 86mgを得た。

融点：277-281°C

¹H NMR (d_6 - DMSO) δ ;
 7. 37 (s, 1 H), 7. 86 (s, 1 H), 8. 41 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 69 (s, 1 H)

[実施例 26]

5 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (5 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

3 - アミノアゼチジン・二塩酸塩 5.3 mg、トリエチルアミン 1.46 mg のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を 80 °C で攪拌している中に、
 10 1 - (5 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 8.0 mg を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を放冷後、ジエチルエーテルでデカントし、残渣にエタノールを加えて固体を分散させ、濾取し固体をエタノールで洗い乾燥し、淡黄色粉末の標記化合物 4.5 mg を得た。

融点 : 280 °C 以上

¹H NMR (d_6 - DMSO) δ ;
 3. 78 (m, 1 H), 4. 14 (m, 2 H), 4. 64 (m, 2 H),
 6. 04 (br, 2 H), 7. 30 (s, 1 H), 7. 75 (s,
 20 1 H), 7. 89 (d, J = 14 Hz, 1 H), 8. 49 (s, 1 H)

[参考例 19]

2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジンの合成

5 - フルオロウラシル 25.3 g を五塩化りん 72.9 g とよく混合し、徐々に加熱して 130 °C として 4 時間反応した。(約 1 時間で液化し、急速に反応が進んだ。) 300 ml の氷水と 200 ml のクロロホルムを加え、20 分攪拌した。不溶物をセライトを通して濾別し、濾液を分液した。クロロホルム層を、5 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮し褐色の油状物として(低温では結晶化) 30.6 g の標記化合物

を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ; 8.49 (s, 1H)

[参考例 20]

4-(t-ブチルアミノ)-2-クロロ-5-フルオロピリミジンの合成

2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン 6.4 g、t-ブチルアミン 7.0 g を 20 ml のアセトニトリルに加えて、50℃で 20 分攪拌した。減圧下に濃縮し、40 ml の蒸留水と 70 ml のクロロホルムを加え分液した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮し、析出した淡黄色の結晶をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、4.1 g の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.51 (s, 9H), 5.07 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 3 Hz, 1H)

[参考例 21]

2-ベンジルアミノ-4-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリミジンの合成

4-(t-ブチルアミノ)-2-クロロ-5-フルオロピリミジン 1.8 g、ベンジルアミン 4.0 g を 5 ml の N-メチルピロリドンに加えて、140℃で 17 時間攪拌した。300 ml の蒸留水と 40 ml のクロロホルムを加え分液した。クロロホルム層を 300 ml の蒸留水で二回洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮し、析出した淡黄色の結晶をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、1.9 g の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.40 (s, 9H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.71 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.65 (d, J = 3 Hz, 1H)

[参考例 22]

2 - アミノ - 4 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジンの合成

2 - ベンジルアミノ - 4 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン 1. 00 g を 215 mg の 10% パラジウム炭素とともに 8 ml の 酢酸に加え、60°C で 10 日間 水素添加した。触媒を濾別したのち 溶媒等を 減圧下留去した。10 ml の エタノールを 加えて 減圧下に 濃縮する操作を 三回 繰り返した後、残渣を カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、溶出液：クロロホルム → クロロホルム : メタノール = 200 : 1) で 分離し、対応する フラクションを 集めて 減圧下に 濃縮し、360 mg の 標記化合物を 淡灰色 固体として 得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 47 (s, 9H), 4. 92 (br s, 1H), 5. 57 (br s, 2H), 7. 51 (d, J = 3 Hz, 1H)

15 [実施例 27]

エチル 1 - [4 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル] - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートの合成

210 mg の 3 - クロロ - 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから 常法によって 作成した 3 - エトキシ - 2 - (3 - クロロ - 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを 溶かした クロロホルム溶液 3 ml に、2 - アミノ - 4 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン 340 mg を 加えた。この 溶液を 減圧下に 濃縮した。残渣に、550 mg の 無水炭酸カリウムと 2 ml の N, N - ジメチルホルムアミドを 加えて 90°C で 1 時間 10 分 搅拌した。放冷し、30 ml の クロロホルムと 300 ml の 蒸留水を 加えて 分液、ついで クロロホルム層を、300 ml の 蒸留水で 2 回 洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで 乾燥後 減圧下に 濃縮した。残渣を カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、16 g、

溶出液；クロロホルム：メタノール = 200 : 1) で分離し、対応するフラクションを集めて減圧下に濃縮した。残渣に 0.5 ml のエタノールを加えて放置し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、98 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：201 - 205 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.38 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.30 (br s, 1 H), 8.02 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.24 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H)

[実施例 28]

1 - (4 - アミノ - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリ
15 ン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - [4 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル] - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 90 mg を 0.4 ml の 4 規定塩酸と 1 ml の酢酸の混液 (1 : 1, v/v) に加えて、3 時間半攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 48 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：242 - 246 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

25 8.04 (br s, 2 H), 8.33 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.34 (t, J = 9 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H)

[実施例 29]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (4 - アミノ - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ -

4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 25 mg、3-アミノアゼチジンニ塩酸塩 20 mg、
 5 N-メチルピロリジン 50 mg を 100 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間 90 °C で攪拌した。0.2 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、10 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

10 融点 : 269 - 271 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

3.73 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.67 (m, 2H),
 7.81 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H),
 8.29 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H)

15 [参考例 23]

2-アミノ-3,5-ジフルオロ-6-メトキシピリジンの合成

2-アミノ-3,5,6-トリフルオロピリジン 500 mg を、
 800 mg の 28% ソジウムメトキシド/メタノール溶液とともに
 1 ml のメタノールに加え、70 °C で 3 時間半攪拌した。放冷した
 20 後、25 ml のクロロホルムを加え、5 ml の蒸留水で洗浄した。
 クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、
 標記化合物を得た。

[実施例 30]

エチル 8-クロロ-1-(3,5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.78 g の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸

エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 3 ml に、 2 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジンを T L C で反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、 残渣に、 0 . 80 g の無水炭酸カリウムと 2 ml の N , N - デジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分攪拌した。放冷し、 30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、 ついでクロロホルム層を、 300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物をエタノールに分散して濾取、 エタノールで洗って、 615 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点 : 140 - 143 °C

¹H N M R (C D C l₃) δ :

1 . 41 (t , J = 7 Hz , 3 H) , 3 . 99 (s , 3 H) , 4 . 41 (q , J = 7 Hz , 2 H) , 7 . 44 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 15 8 . 33 (d d , J = 8 Hz , 10 Hz) , 8 . 45 (s , 1 H)

[実施例 31]

8 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

20 エチル 8 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 385 mg を 1 ml の 4 規定塩酸と 1 ml の酢酸の混液に加えて、 30 分間攪拌加熱環流した。 2 ml の蒸留水を加えて放冷、 放置し析出物を濾取、 エタノール、 ジイソプロピルエーテルの順に洗って 297 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 205 - 210 °C

¹H N M R (d₆ - D M S O) δ :

3 . 92 (s , 3 H) , 8 . 39 (t , J = 9 Hz , 1 H) , 8 .

4.0 (t, J = 9 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H)

[実施例 3 2]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 8 - クロロ - 1 - (3,
5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオ
⁵ ロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合
成

8 - クロロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン
- 2 - イル) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒド
ロキノリン - 3 - カルボン酸 7.5 mg、3 - アミノアゼチジン二塩
¹⁰ 酸塩 6.5 mg、N - メチルピロリジン 1.50 mg を 5.00 mg のア
セトニトリルに加え、1 時間加熱還流した。析出物を濾取、エタノー
ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、2.8 mg の標記化合物
を無色粉末として得た。

融点 : 171 - 175 °C

¹⁵ ¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

3.70 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.05 (m, 2 H),
4.66 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 14 Hz, 1 H), 8.
3.4 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H)

[実施例 3 3]

20 エチル 7 - クロロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピ
リジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒド
ロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレートの合成

1. 2.5 g の 2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノイル酢酸
エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 - (2,
²⁵ 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノイル) アクリル酸エチルエス
テルを溶かしたクロロホルムの溶液 1.0 ml に、粗製 2 - アミノ -
3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジンを TLC で反応を追跡
しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。こ
の溶液を減圧下に濃縮した。これに、2.0 g の無水炭酸カリウム

と 4 m l の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 20 分攪拌した。放冷し、50 m l のクロロホルムと 300 m l の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 m l の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。
5 析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1010 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点：208 - 212 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

10 1. 42 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 04 (s, 3 H), 4. 40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 7. 50 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8. 48 (d, J = 7 Hz), 8. 69 (s, 1 H)

[実施例 3 4]

7-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

エチル 7-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 300 mg を
20 1. 5 m l の 3 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1, v/v) に加えて、1 時間攪拌加熱環流した。2 m l の蒸留水を加えて 10 分加熱環流した後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 248 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点：220 - 225 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

25 3. 97 (s, 3 H), 8. 42 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 76 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9. 21 (s, 1 H)

[実施例 3 5]

7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3,

5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

7 - クロロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 8.2 mg、(3S) - 3 - アミノピロリジン 7.0 mg、トリエチルアミン 6.0 mg を 400 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、80 °Cで 30 分間加熱環流した。2.5 ml のエタノールを加えて 5 分加熱環流した後放冷し、10.2 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点 : 231 - 233 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

1. 65 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 15.8.02 (d, J = 13 Hz, 1 H), 8.35 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H) (一部のシグナルは水のプロトンと重なって判別できていない)

[実施例 3 6]

7 - [(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

7 - クロロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 25.8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 8.5 mg、(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン二塩酸塩 7.0 mg、トリエチルアミン 15.0 mg を 500 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、80 °Cで 30 分間加熱環流した。2.5 ml のエタノールを加えて 5 分加熱環流した後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイ

ソプロピルエーテルの順に洗って、105mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：226-229°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

5 0.94 (br d, J = 8 Hz, 3H), 2.16 (m, 1H),
 3.95 (s, 3H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.
 35 (m, 1H), 8.95 (s, 1H) (一部のシグナルは水の
 プロトンと重なって判別できていない)

[実施例37]

10 1-(6-アミノ-3,5ジフルオロピリジン-2-イル)-8
-ブロモ-6,7ジフルオロ-4-オキソ-1,4ジヒドロキ
ノリン-3カルボン酸の合成

エチル 8-ブロモ-1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-6,7ジフルオロ-4-オキソ-1,4ジヒドロキノリン-3カルボキシレート 1.38g を 3.5ml の 4 規定塩酸と 3.5ml の 酢酸の混液に加えて、5 時間攪拌加熱環流した。5ml の 蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 1.10g の 標記化合物を無色粉末として得た。

20 融点：272-278°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

6.80 (s, 2H), 7.99 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.
 38 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H)

[実施例38]

25 1-(6-アミノ-3,5ジフルオロピリジン-2-イル)-6,
7,8トリフルオロ-4-オキソ-1,4ジヒドロキノリン-
3カルボン酸の合成

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5ジフルオロピリジン-2-イル]-6,7,8トリフルオロ-4-オキソ-

1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 235 mg を 0.5 ml の 4 規定塩酸と 0.5 ml の酢酸の混液に加えて、7 時間攪拌加熱環流した。1 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 182 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：280 °C 以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

6.81 (br s, 2 H), 8.04 (t, J = 9 Hz, 1 H),
8.23 (m, 1 H), 8.98 (s, 1 H)

10 [実施例 39]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-18-ブロモ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 105 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90 °C で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、79 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：258-264 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

3.73 (m, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 4.69 (m, 2 H),
6.75 (br s, 2 H), 7.89 (d, J = 14 Hz, 1 H),
7.94 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H)

[実施例 40]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-4-

オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 90 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 50 mg、
 5 N-メチルピロリジン 110 mg を 270 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間 90 °C で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、70 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

10 融点 : 256 - 260 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.44 (m, 2H),
 6.74 (br s, 2H), 7.78 (d, J = 13 Hz, 1H),
 7.99 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H)

15 [実施例 4-1]

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

20 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 260 mg、3-メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 130 mg、N-メチルピロリジン 300 mg を 800 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間 90 °C で攪拌した。
 25 0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、247 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 238 - 245 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

2. 21 (s, 3 H), 3. 46 (m, 1 H), 4. 12 (m, 2 H),
 4. 63 (m, 2 H), 6. 75 (br s, 2 H), 7. 88 (d,
 J = 14 Hz, 1 H), 7. 94 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.
 70 (s, 1 H)

5 [実施例 4 2]

7 - [3 - (エチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] - 1 - (6 -
アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ -
6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カル
ボン酸の合成

10 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -
 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ
 キノリン - 3 - カルボン酸 100 mg、3 - (エチルアミノ) アゼ
 チジン二塩酸塩 70 mg、N - メチルピロリジン 150 mg を 310 mg
 の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、15 分間 90 °C で攪拌し
 15 た。1 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノー
 ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、107 mg の標記化合
 物を無色粉末として得た。

融点 : 241 - 245 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

20 0. 98 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2. 49 (q, J = 7 Hz,
 2 H), 3. 55 (m, 1 H), 4. 14 (m, 2 H), 4. 66
 (m, 2 H), 6. 76 (br s, 2 H), 7. 86 (d, J = 14 Hz,
 1 H), 7. 95 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 69 (s, 1 H)

〔実施例 4 3〕

25 7 - [3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] - 1 - (6 -
アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ -
6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カ
ルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -

8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
キノリン - 3 - カルボン酸 100 mg 、 3 - (ジメチルアミノ) ア
ゼチジン二塩酸塩 100 mg 、 N - メチルピロリジン 150 mg を
310 mg の N , N - ジメチルホルムアミドに加え、 15 分間 90
5 °C で攪拌した。 1 ml のエタノールを加えた後放冷し、 析出物を濾
取、 エタノール、 ジイソプロピルエーテルの順に洗って、 87 mg
の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 283 - 287 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

10 2.07 (s, 6 H) , 3.03 (m, 1 H) , 4.24 (m, 2 H) ,
4.55 (m, 2 H) , 6.77 (br s, 2 H) , 7.86 (d,
J = 14 Hz, 1 H) , 7.95 (t, J = 9 Hz, 1 H) , 8.
70 (s, 1 H)

[実施例 4-4]

15 7 - [3 - (アミノメチル) アゼチジン - 1 - イル] - 1 - (6 -
アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ -
6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カル
ボン酸の合成

20 1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -
8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
キノリン - 3 - カルボン酸 80 mg 、 3 - (アミノメチル) アゼチ
ジン二塩酸塩 100 mg 、 N - メチルピロリジン 200 mg を 280 mg
の N , N - ジメチルホルムアミドに加え、 25 分間 90 °C で攪拌し
た。 0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、 析出物を濾取、 エ
タノール、 ジイソプロピルエーテルの順に洗って、 42 mg の標記
化合物を無色粉末として得た。

融点 : 249 - 254 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

2.67 (m, 1 H) , 2.80 (m, 2 H) , 4.21 (m, 2 H) ,

4. 49 (m, 2 H), 6. 73 (br s, 2 H), 7. 80 (d, J = 14 Hz, 1 H), 7. 93 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8. 56 (s, 1 H)

[参考例 24]

5 4 - アミノ - 3 - クロロ - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジンの合成

3 - クロロ - 2, 4, 5, 6 - テトラフルオロピリジン 20. 5 g を 100 ml のアセトニトリルに溶かし、水冷、攪拌しながら 25 % アンモニア水 30 ml を 3 回に分けて加えた。そのまま 30 分攪拌した。減圧下に濃縮した。固体残渣に 200 ml のクロロホルムを加え、50 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、析出物を濾取し無色鱗片状晶として 16. 6 g の標記化合物を得た。

[参考例 25]

15 4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジンの合成

4 - アミノ - 3 - クロロ - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジン 9. 4 g を 45 ml のアセトニトリルに溶かし、45 °C で攪拌しながら t - ブチルナイトライト 7. 5 g を 25 分かけて滴下した。40 分加熱還流した後、減圧下に濃縮した。残渣 150 ml のクロロホルムと 100 ml の 2 N 塩酸を加え分液した。クロロホルム層を 20 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として 10. 2 g の標記化合物を得た。

25 [参考例 26]

4 - ブロモ - 2 - (t - ブチルアミノ) - 5 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロピリジンの合成

4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジン 10. 2 g と t - ブチルアミン 10. 5 g を 40 ml のアセトニトリルに

加え、1時間加熱還流したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に80mlのクロロホルムを加え、50mlの蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、赤橙色の油状物として12.8gの標記化合物を得た。

5 [参考例27]

2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジンの合成

4-ブロモ-2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン12.8gとトリエチルアミン2.5gを0.1057gの10%パラジウム炭素とともに30mlのメタノールに加え、50℃で5日間水素添加した。触媒を滤去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に80mlのクロロホルムを加え、70mlの蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、褐色の油状物として9.3gの標記化合物を得た。

15 [参考例28]

2-ベンジルアミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジンの合成

2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン6.8gを8.0gのベンジルアミンとともに10mlのN-メチルピロリドンに加え、150℃で一昼夜攪拌した。放冷した後、80mlのクロロホルムを加え、300mlの蒸留水で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100g、溶出液；クロロホルム:n-ヘキサン=1:1)に付し、淡褐色の油状物として約7.0gの粗製の標記化合物を得た。

25 [参考例29]

2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン及び2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-5-フル

オロピリジンの合成

2-ベンジルアミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン3. 1 g を 0. 33 g の 10% パラジウム炭素とともに 18 ml のメタノールと 1. 4 g の濃塩酸の混液に加え、
 5 30°Cで 1 時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、10 ml の 6% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g、溶出液；クロロホルム：n-ヘキサン = 3 : 1 → 1 : 1）に付し、淡褐色の油状物として 2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン 1. 35 g、褐色の油状物として 2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン 0. 32 g を得た。

2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 44 (s, 9H), 4. 32 (br s, 1H), 4. 37 (br s, 1H), 7. 02 (d, J = 10 Hz, 1H)

2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 46 (s, 9H), 3. 99 (br s, 1H), 4. 30 (br s, 1H), 5. 61 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6. 91 (dd, J = 8 Hz, 11 Hz, 1H)

〔実施例 45〕

25 エチル [6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル]-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0. 84 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル

酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 - (3 - クロロ - 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 3 m l に、 2 - アミノ - 6 - (t - ブチルアミノ) - 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン 5 0 . 65 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、 黄色の固体残渣を得た。これに、 0 . 7 g の無水炭酸カリウムと 3 m l の N , N - ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 25 分攪拌した。放冷し、 40 m l のクロロホルムと 300 m l の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、 300 m l の蒸留水で 2 回洗浄した後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、 エタノール、 ジイソプロピルエーテルの順に洗って、 1 . 06 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 210 - 213 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

15 1 . 38 (s, 9 H) , 1 . 41 (t, J = 7 Hz, 3 H) , 4 . 41 (q, J = 7 Hz, 2 H) , 4 . 84 (br s, 1 H) , 7 . 32 (d, J = 10 Hz, 1 H) , 8 . 32 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H) , 8 . 45 (s, 1 H)

[実施例 4 6]

20 1 - (6 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロー - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - [6 - (t - ブチルアミノ) - 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロー - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 600 mg を 2 . 5 m l の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、 4 . 5 時間攪拌加熱環流した。 2 m l の蒸留水を加えた後放冷し、 析出物を濾取し、 エタノール、 ジイソプロピルエーテルの順に洗って 458 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：280℃以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

7. 10 (br s, 2H), 7. 99 (d, J = 10 Hz, 1H),
8. 40 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 89 (s, 1H)

5 [実施例 47]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

10 1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、30分間 90°Cで攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、95 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：268-270℃(分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

20 3. 71 (m, 1H), 4. 08 (m, 2H), 4. 67 (m, 2H),
7. 04 (br s, 2H), 7. 87 (d, J = 14 Hz, 1H),
7. 94 (d, J = 10 Hz, 1H), 8. 62 (s, 1H)

[実施例 48]

1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

25 1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジ

ヒドロキノリン-3-カルボン酸 103 mg、3-メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 85 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 85 °C で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、98 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：277-280 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :
 2.20 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 4.13 (m, 2H),
 10 4.64 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H); 7.87 (d,
 J = 14 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.
 62 (s, 1H)

[実施例 49]

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン-2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.56 g の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって合成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 2 ml に、2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン 0.42 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄色の固体残渣を得た。これに、0.6 g の無水炭酸カリウムと 1.5 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 20 分攪拌した。放冷し、40 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、2 ml のエタノールを加えて放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、0.48 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 207 - 210 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 37 (s, 9 H), 1. 40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4.
40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 82 (br s, 1 H), 6.
5 5.2 (dd, J = 3 Hz, 8 Hz, 1 H), 7. 25 (dd, J =
8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8. 31 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz,
1 H), 8. 61 (s, 1 H)

[実施例 5 0]

1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロ
10 口 - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン
- 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - [6 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリジ
ン - 2 - イル] - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ -
1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 450 mg を 2 ml
15 の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、3 時間攪拌加熱環
流した。1 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタ
ノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 342 mg の標記化
合物を無色粉末として得た。

融点 : 232 - 235 °C

20 ¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

6. 87 (br s, 2 H), 6. 91 (dd, J = 3 Hz, 8 Hz,
1 H), 7. 64 (dd, J = 8 Hz, 11 Hz, 1 H), 8. 36
(t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 77 (s, 1 H)

[実施例 5 1]

25 7 - (3 - アミノアゼチジジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ -
5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ -
4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ク
ロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリ

ン - 3 - カルボン酸 5.5 mg、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 7.0 mg、N - メチルピロリジン 8.0 mg を 27.0 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、15 分 90 °C で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、6.2 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 250 - 254 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;
 3.71 (m, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 H),
 6.78 (dd, J = 3 Hz, 8 Hz, 1 H), 6.80 (brs,
 2 H), 7.60 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 7.85
 (d, J = 14 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H)

[実施例 5-2]

1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - メチルアミノアゼチジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 10.1 mg、3 - メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 8.5 mg、N - メチルピロリジン 15.0 mg を 30.0 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 85 °C で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、8.2 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 252 - 255 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;
 2.21 (s, 3 H), 3.46 (m, 1 H), 4.13 (m, 2 H),
 4.62 (m, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 6.81 (brs,
 2 H), 7.60 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 7.84

(d, J = 14 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H)

[参考例 30]

N - (3 - クロロ - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 4 - イル)

フタルイミドの合成

5 3 - クロロ - 2, 4, 5, 6 - テトラフルオロピリジン 18.5 g
を 20.5 g のフタルイミドカリウムとともに 40 ml のジクロロ
メタンと 20 ml の N, N - ジメチルホルムアミドの混液に加え、
40 °C で一昼夜攪拌した。40 ml のクロロホルムを加え、500 ml
の蒸留水で 2 回、500 ml の 0.5% 水酸化ナトリウム水溶液で
10 1 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃
縮した。析出物をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、32.
0 g の標記化合物を無色粉末として得た。

[参考例 31]

N - [2 - (t - ブチルアミノ) - 5 - クロロ - 3, 6 - ジフルオ
15 ロピリジン - 4 - イル] フタルイミドの合成

N - (3 - クロロ - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 4 - イル) フタルイミド 30.0 g を 42.2 g の t - ブチルアミンとともに 150 ml のアセトニトリルに加え、30 分攪拌加熱還流した。
減圧下に濃縮し、200 ml のクロロホルムを加え、100 ml の
20 蒸留水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下
に濃縮し、標記化合物を無色固体残渣として得た。

[参考例 32]

N - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロピリジン - 4
- イル) フタルイミドの合成

25 N - [2 - (t - ブチルアミノ) - 5 - クロロ - 3, 6 - ジフル
オロピリジン - 4 - イル] フタルイミドの全量を 80 ml のトリフ
ルオロ酢酸に加え、70 °C で 5 時間半攪拌した。減圧下に濃縮した。
析出物をクロロホルムに分散して濾取し、19.5 g の標記化合物
を無色粉末として得た。

〔参考例 3 3〕

N - (2, 5 - ジクロロ - 3, 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル)

フタルイミドの合成

N - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) フタルイミド 21.3 g を 14.0 g の塩化第二銅とともに 80 ml のアセトニトリルに加え、室温で攪拌しながら t - ブチルナイトライト 15.8 g を 30 ml のアセトニトリルに溶かして 10 分かけて滴下した。60 °C で 1 時間攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣 500 ml のクロロホルムと 250 ml の 2 N 塩酸を加え分液した。クロロホルム層を 50 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、16.2 g の標記化合物を無色粉末として得た。

〔参考例 3 4〕

15 4 - アミノ - 2, 5 - ジクロロ - 3, 6 - ジフルオロピリジンの合成

N - (2, 5 - ジクロロ - 3, 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) フタルイミド 16.2 g を 20 ml の 25 % アンモニア水溶液とともに 100 ml のクロロホルムと 40 ml のメタノールの混液に加え、室温で 30 分攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に 150 ml のクロロホルムを加え、20 ml の 15 % 水酸化ナトリウム水溶液、ついで 10 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物として 4.55 g の標記化合物を無色粉末として得た。

25 〔参考例 3 5〕

4 - アミノ - 2, 5 - ジフルオロピリジンの合成

4 - アミノ - 2, 5 - ジクロロ - 3, 6 - ジフルオロピリジン 4.5 g と トリエチルアミン 4.5 g を 0.40 g の 10 % パラジウム炭素とともに 40 ml のメタノールに加え、50 °C で 12 日間水素

添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 100 ml のクロロホルムを加え、10 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣にトリエチルアミン 1.5 g、10%パラジウム炭素 0.35 g、
5 メタノール 30 ml を加え、50°Cで41時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 100 ml のクロロホルムを加え、10 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物として 2.67 g の標記化合物を無色固体として得た。

10 [参考例 3 6]

2-ベンジルアミノ-4-アミノ-5-フルオロピリジンの合成

4-アミノ-2,5-ジフルオロピリジン 410 mg を 930 mg のベンジルアミンとともに 1 ml の N-メチルピロリドンに加え、窒素雰囲気下 150°Cで 3 日間反応した。放冷した後、30 ml のクロロホルムを加え、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、15 g、溶出液：クロロホルム：メタノール = 1 : 0 → 50 : 1）に付し、無色固体として 400 mg の標記化合物を得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ :

4.06 (br s, 2H), 4.40 (d, J = 6 Hz, 2H),
4.60 (br s, 1H), 5.69 (d, J = 6 Hz, 1H),
7.33 (m, 5H), 7.75 (d, J = 3 Hz, 1H)

[参考例 3 7]

25 2,4-ジアミノ-5-フルオロピリジン塩酸塩の合成

2-ベンジルアミノ-4-アミノ-5-フルオロピリジン 350 mg を 50 mg の 10%パラジウム炭素とともに 400 mg の濃塩酸を加えた 4 ml のメタノールに加え、40°Cで 2 日間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 10 ml の

蒸留水を加え、減圧下に濃縮する操作を4回、10mlのエタノールを加え、減圧下に濃縮する操作を2回行った。残渣として260mgの標記化合物を黄橙色ペーストとして得た。

[参考例38]

5 エチル 3-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリレート、及びエチル 3-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリレートの合成

10 0.34gの3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液1.2mlに、2,4-ジアミノ-5-フルオロピリジン塩酸塩0.25gを0.28gのN-メチルピロリジンとともに加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、0.52gの無水炭酸カリウムと0.8mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加えて90℃で15分攪拌した。放冷し、20mlのクロロホルムと100mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、100mlの蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、14g、溶出液；クロロホルム：メタノール=1:0→100:1)に付し、主生成物を含有するフラクションを減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.06gの標記混合物(NMRでは約1:1)を淡褐色粉末として得た。

[実施例53]

エチル 1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 3-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)
 アミノ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)
 アクリレートおよびエチル 3-(2-アミノ-5-フルオロピリ
 ジン-4-イル)アミノ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフ
 5 ルオロベンゾイル)アクリレートの混合物 150 mg に、 230 mg
 の無水炭酸カリウムと 450 mg の N, N-ジメチルホルムアミド
 を加えて 100 °C で 20 分攪拌した。放冷し、 20 ml のクロロホ
 ルムと 100 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、
 100 ml の蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
 減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、
 10 3.2 g、溶出液：クロロホルム：メタノール = 100 : 1）に付
 し、主生成物を含有するフラクションを減圧下に濃縮した。黄色固
 形残渣として 35 mg の標記化合物を得た。

融点：140-148 °C

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 38 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 37 (q, J = 7 Hz,
 2 H), 4. 78 (br s, 2 H), 6. 78 (d, J = 6 Hz,
 1 H), 8. 11 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8. 27 (dd, J
 = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8. 55 (s, 1 H)

20 [実施例 54]

1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロ
ロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン
-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)
 -8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ
 塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、3 時間攪拌加熱環流した。
 放冷し、析出物を濾取し、蒸留水、エタノール、ジイソプロピルエ
 テルの順に洗って 31 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：280℃以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :
 6. 86 (br s, 2 H), 7. 00 (d, J = 7 Hz, 1 H),
 8. 12 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8. 39 (t, J = 9 Hz,
 5 1 H), 8. 74 (s, 1 H)

[実施例 5 5]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (4 - アミノ - 5
 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4
 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

10 1 - (4 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ク
 ロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリ
 ン - 3 - カルボン酸 23 mg、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 20 mg、
 N - メチルピロリジン 50 mg を 110 mg の N, N - ジメチルホ
 ルムアミドに加え、20 分間 90℃で攪拌した。500 mg のエタ
 15 ノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロ
 ピルエーテルの順に洗って、23 mg の標記化合物を無色粉末とし
 て得た。

融点：280℃以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :
 20 3. 75 (m, 1 H), 4. 10 (m, 2 H), 4. 66 (m, 2 H),
 6. 77 (br s, 2 H), 6. 92 (d, J = 7 Hz, 1 H),
 7. 86 (d, J = 14 Hz, 1 H), 8. 08 (d, J = 3 Hz,
 1 H), 8. 57 (s, 1 H)

[参考例 3 9]

25 メチル 2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチネートの合成

2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチン酸 21. 0 g、オキザ
 リルクロリド 10 ml、N, N - ジメチルホルムアミド 10 滴を 60 ml
 のジクロロメタンに加え、室温で一昼夜攪拌した。溶媒と過剰の試
 薬を減圧下に留去し、残渣を 50 ml のクロロホルムに溶解した。

これに 10 ml のメタノールを滴下した。室温で 60 分攪拌した後、15 g の無水炭酸カリウムを加え、さらに 30 分攪拌した。反応液に 150 ml のクロロホルムと 150 ml の蒸留水を加え分液した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。
5 無色油状残渣として 26.6 g の粗製の標記化合物を得た。

[参考例 4 0]

メチル 6-t-ブチルアミノ-2,5-ジフルオロニコチネートの合成

上記で合成したメチル 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチネートの 4 分の 3 (19.95 g) フッ化カリウム (スプレードライド) 14.5 g、テトラメチルアンモニウムクロリド 1.6 g を 30 ml のジメチルスルホキシドに加え、110°C で 2 時間半攪拌した。放冷し、100 ml のクロロホルムを加え、1 l の蒸留水で 2 回、1 l の 1% 炭酸ナトリウム水溶液で 1 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色油状残渣として粗製のメチル 2,5,6-トリフルオロニコチネートを得た。これを 60 ml のアセトニトリルに溶かし、12.0 g の t-ブチルアミンを加えた。減圧下に濃縮し、残渣に 100 ml のクロロホルムと 60 ml の蒸留水を加え分液した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物を n-ヘキサンに分散して濾取し、6.85 g の標記化合物を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.50 (s, 9 H), 3.86 (s, 3 H), 5.04 (br s, 1 H), 7.71 (dd, J = 7 Hz, 11 Hz, 1 H)

[参考例 4 1]

メチル 6-t-ブチルアミノ-5-フルオロ-2-(1,1,3,3-テトラメチルブチルアミノ)ニコチネートの合成

メチル 6-t-ブチルアミノ-2,5-ジフルオロニコチネート

ト 2. 44 g、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン 4. 0 g を 7 ml の N-メチルピロリドンに加え、140°Cで 16 時間攪拌した。放冷し、50 ml のクロロホルムを加え、300 ml の蒸留水で 3 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色油状残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g、溶出液：クロロホルム : n-ヘキサン = 1 : 1）に付し、無色油状残渣として 2. 90 g の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ ;
 0. 96 (s, 9 H), 1. 51 (s, 9 H), 1. 53 (s, 6 H),
 10 3. 76 (s, 3 H), 4. 87 (br s, 1 H), 7. 52 (d,
 J = 12 Hz, 1 H), 8. 38 (br s, 1 H)

[参考例 4 2]

2-t-ブチルアミノ-3-フルオロ-5-メチル-6-(1, 1,
3, 3-テトラメチルブチルアミノ) ピリジンの合成

15 リチウムアルミニウムハイドライド 850 mg を 20 ml のテトラヒドロフランに分散した。水冷し攪拌しながら 2. 80 g のメチル 6-t-ブチルアミノ-5-フルオロ-2-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ) ニコチネートを 30 ml のテトラヒドロフランに溶かして滴下した。反応器を 50°C の油浴につけ 2 時間半攪拌した。水冷し、8 ml の酢酸エチルを滴下して、1 時間攪拌した。ついで、8 ml のエタノールを滴下して、1 時間攪拌した。さらに、8 ml の蒸留水を滴下して、一晩攪拌した。析出物を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g、溶出液：クロロホルム : n-ヘキサン = 1 : 1）に付し、無色油状残渣として 1. 67 g の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ ;
 0. 99 (s, 9 H), 1. 47 (s, 9 H), 1. 52 (s, 6 H),
 1. 91 (s, 3 H), 3. 73 (br s, 1 H), 4. 11 (br s,
 1 H), 6. 81 (d, J = 12 Hz, 1 H)

〔参考例 4 3〕

2, 6-ジアミノ-3-フルオロ-5-メチルピリジンの合成

2-t-ブチルアミノ-3-フルオロ-5-メチル-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ)ピリジン340mgを800mgのトリフルオロ酢酸に加え、室温で30分放置した。減圧下に濃縮し、淡褐色の固体残渣として粗製の2, 6-ジアミノ-3-フルオロ-5-メチルピリジンを得た。

〔実施例 5 6〕

エチル 1-(6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

280mgの3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液1mlに、上記の2, 6-ジアミノ-3-フルオロ-5-メチルピリジンの全量を、2mlのメタノール、4mlのクロロホルムとともに加えた。40分室温に放置したのち、減圧下に濃縮した。残渣に、600mgの無水炭酸カリウムと1mlのN, N-ジメチルホルムアミドを加えて85°Cで15分攪拌した。放冷し、30mlのクロロホルムと300mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を300mlの蒸留水で2回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣に0.5mlのエタノールを加えて一晩放置した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、171mgの標記混合物を無色粉末として得た。

融点：198-202°C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 40 (t, J = 7Hz, 3H), 2. 02 (s, 3H), 4.

3.9 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.71 (br s, 2 H), 7.25 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.34 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H)

[実施例 57]

5 1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 10 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 160 mg を 800 mg の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、30 分攪拌加熱環流した。0.5 ml の蒸留水を加えて放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 145 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

15 融点 : 279 - 284 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

1.94 (s, 3 H), 6.62 (br s, 2 H), 7.57 (d, J = 11 Hz, 1 H), 8.40 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H)

20 [実施例 58]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

25 1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 80 mg、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 60 mg、N - メチルピロリジン 120 mg を 250 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、85 °C で 45 分間攪拌し

た。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、72 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：256 - 258 °C (分解)

5 ^1H NMR (d_6 - DMSO) δ :

1. 90 (s, 3 H), 3. 69 (m, 1 H), 4. 03 (m, 2 H),
 4. 66 (m, 2 H), 6. 57 (br s, 2 H), 7. 52 (d,
 $J = 11 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 87 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1 H), 8.
 47 (s, 1 H)

10 [実施例 5 9]

7 - [3 - (メチルアミノ)アゼチジン-1-イル] - 1 - (6 -
アミノ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル) - 8 - ク
ロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4 - ジヒドロキノリン-3
-カルボン酸の合成

15 1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 25 mg、3 - (メチルアミノ)アゼチジン二塩酸塩 25 mg、N - メチルピロリジン 70 mg を 90 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、85 °C で 45 分間攪拌した。0.2 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、20 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：251 - 253 °C (分解)

17 ^1H NMR (d_6 - DMSO) δ :

25 1. 90 (s, 3 H), 2. 20 (s, 1 H), 3. 44 (m, 1 H),
 4. 12 (m, 2 H), 4. 63 (m, 2 H), 6. 57 (br s,
 2 H), 7. 52 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 86 (d, J
 $= 14 \text{ Hz}$, 1 H), 8. 47 (s, 1 H)

[参考例 4 4]

6 - t - プチルアミノ - 2 - クロロ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジンの合成

2. 6 - ジクロロ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジン 7. 6 g のアセトニトリル溶液 40 ml に t - プチルアミン 8. 8 g を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を留去した。残渣に塩化メチレン、水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し 6 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：84 - 85 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :
10 1. 50 (s, 9 H), 5. 15 (br s, 1 H), 7. 25 (d, J = 11 Hz, 1 H)

[参考例 4 5]

2 - ベンジルアミノ - 6 - t - プチルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジンの合成

15 6 - t - プチルアミノ - 2 - クロロ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジン 6 g の N - メチルピロリドン 40 ml 溶液にベンジルアミン 6. 3 g を加え、窒素置換下で 160 °C で 3 時間攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルム、水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣から析出した結晶を濾取し、20 標記化合物 2 g を淡黄色粉末得として得た。

性状：

融点：138 - 140 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :
1. 38 (s, 9 H), 4. 63 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4. 87 (br s, 1 H), 5. 25 (br s, 1 H), 7. 31 (s, 5 H)

[参考例 4 6]

2 - アミノ - 6 - t - プチルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジンの合成

2-ベンジルアミノ-6-t-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン500mgに酢酸3ml、エタノール0.5mlを加え、パラジウムブラックをマイクロスパートで10杯加え、水素置換下60°Cで2日間攪拌した。メンプランフィルターで触媒を5滤去し、滤液の溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、粗製で約300mgの標記化合物を得た。

[実施例60]

10 エチル 1-(6-t-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カルボキシレートの合成

15 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステル420mgのエタノール2ml溶液に未精製の2-アミノ-6-t-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン300mgのエタノール2ml溶液を室温で滴下し、一晩攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣のN,N-ジメチルホルムアミド3mlに、炭酸カリウム210mgを加え室温で90分間80°Cで2時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をエタノールで滤取し、ジエチルエーテルで洗い、280mgの標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：245°C以上(分解)

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.39 (s, 9H), 1.41 (t, J = 7Hz, 3H), 4.41 (q, J = 7Hz, 2H), 5.39 (brs, 1H), 7.43 (d, J = 10Hz, 1H), 8.32 (t, J = 9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H)

[実施例61]

1 - (6 - アミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノロン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - (6 - t - ブチルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノロン - 3 - カルボニシレート 280 mg
 に 12 規定 塩酸 3 ml を加えて、6 時間 加熱還流した。反応液を放冷後、析出した固体を濾取し、エタノール 続いてジエチルエーテルで洗い、120 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 277 °C 以上 (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

8.00 (br s, 2 H), 8.21 (d, J = 11 Hz, 1 H),
 8.40 (t, J = 9 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H)

[実施例 6 2]

15 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノロン - 3 - カルボン酸の合成

3 - アミノアゼチジン・二塩酸塩 40 mg、トリエチルアミン 80 mg、
 20 N, N - ジメチルホルムアミド 300 mg 溶液を 90 °C で攪拌している中に、1 - (6 - アミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノロン - 3 - カルボン酸 50 mg を加え、90 °C で 10 分間攪拌した。反応液にエタノール 1 ml を加えて、析出した固体を濾取、乾燥し、36 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 290 °C 以上

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

4.09 (m, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 4.79 (m, 2 H),

7. 90 - 8. 06 (m, 3 H), 8. 16 (d, J = 11 Hz,
1 H), 8. 33 (br s, 2 H), 8. 85 (s, 1 H)

[実施例 6 3]

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイルアセテート 3. 4 g に無水酢酸 3. 2 g、オルト蟻酸トリエチル 2. 3 g を加え 4 時間加熱還流後、溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え共沸させた。残渣にエタノール 5 ml を加え、0 ℃で、2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジン 2. 7 g をエタノール 20 ml に溶解させたものを滴下し、室温で 20 分間攪拌した。反応液の溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル：ヘキサン、1 : 8 の溶出部より 4. 6 g の油状のエチル 2-(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイル)-3-[6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル] アミノアクリレートを得た。

得られたエチル 2-(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイル)-3-[6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル] アミノアクリレート 4. 6 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液へ、炭酸カリウム 1. 35 g を加え、100 °C で 50 分間攪拌した。反応液に、水、酢酸エチルを加え抽出し有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をエタノールで濾取し、ジエチルエーテルで洗い、2. 6 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：207 - 211 ℃

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 34 - 1. 48 (m, 12 H), 1. 82 (d, J = 3 Hz,
3 H), 4. 40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 75 (br s,

1 H), 7.23 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)

[実施例 6 4]

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6,
5 7 - ジフルオロ - 8 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノ
リン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - [6 - (t - ブチルアミノ) - 3, 5 - ジフルオロ
 ピリジン - 2 - イル] - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メチル - 1, 4
 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート 2.5 g
 10 に 12 規定塩酸 10 ml を加えて、一晩加熱還流した。反応液を放
 冷後、析出した固体を濾取し、エタノール継いでジエチルエーテル
 で洗い、1.7 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：274 - 277 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

15 1.84 (s, 3 H), 6.91 (br s, 2 H), 8.03 (t,
 J = 9 Hz, 1 H), 8.25 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.93
 (s, 1 H)

[実施例 6 5]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 3,
20 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル
- 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸の合成

3 - メチルアミノアゼチジン・二塩酸塩 70 mg、1,8 - ジア
 ザビシクロ [5,4,0] ウンデセン 200 mg、ピリジン 300 mg
 溶液を 100 °C で攪拌している中に、1 - (6 - アミノ - 3, 5 -
 25 ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メチ
 ル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 110 mg
 を加え、100 °C で 6 分間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣
 に酢酸 1 滴、エタノール 3 ml を加熱しながら加え放置し、析出
 した固体を濾取、乾燥し、13 mg の淡黄色粉末として標記化合物を

得た。

融点：280°C以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

1. 60 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.93 (m, 1H),
 5 4.46 (m, 2H), 6.86 (br s, 2H), 7.75 (d,
 J = 13 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.
 70 (s, 1H)

[実施例 6 6]

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6
 10 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (3 - メチルアミノアゼチジン - 1
 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノロン - 3 - カルボン
酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -
 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ
 15 キノリン - 3 - カルボン酸 180 mg、3 - メチルアミノアゼチジ
 ン・二塩酸塩 110 mg を用いたほかは実施例 6 5 と同様にして標
 記化合物を 20 mg の淡黄色粉末として得た。

融点：229°C以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

20 1. 63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.87 (m, 1H),
 4.02 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 6.86 (br s,
 2H), 7.75 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.97 (t, J
 = 10 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H)

[実施例 6 7]

25 7 - (3 - アミノ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6
 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオ
 ロ - 8 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノロン - 3 - カ
 ルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -

6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 180 mg、3-アミノ-3-メチルアゼチジン・二塩酸塩 110 mg を用いたほかは実施例 6 5 と同様にして淡黄色粉末として 60 mg の標記化合物を得た。

5 融点：235°C以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;
 1. 37 (s, 3H), 1. 62 (s, 3H), 3. 87 (m, 1H),
 4. 08 (m, 3H), 6. 85 (br s, 2H), 7. 74 (d,
 J = 14 Hz, 1H), 7. 96 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.
 10 70 (s, 1H)

[実施例 6 8]

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,
8-ジフルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

15 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-
 6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 65 mg、3-メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 45 mg、N-メチルピロリジン 100 mg を 200 mg の N, N-ジメチルホルムアミドにエタノール 3 滴とともに加え、85°C
 20 で 30 分間攪拌した。0. 2 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、52 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：262-268°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;
 2. 19 (s, 3H), 3. 52 (m, 1H), 4. 01 (m, 2H),
 4. 44 (m, 2H), 6. 75 (br s, 2H), 7. 77 (d,
 J = 13 Hz, 1H), 7. 99 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.
 74 (s, 1H)

[実施例 6 9]

1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8
 - ブロモ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 -
 イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
 の合成

5 1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -
 8 - ブロモ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
 キノリン - 3 - カルボン酸 110 mg 、 3 - ヒドロキシアゼチジン
 塩酸塩 50 mg 、 N - メチルピロリジン 100 mg を 270 mg の
 N , N - ジメチルホルムアミドにエタノール 3 滴とともに加え、 85
 10 °C で 25 分間攪拌した。 0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、
 析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、
 101 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 215 - 220 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

15 4.06 (m, 2H) , 4.51 (m, 3H) , 5.75 (br s,
 1H) , 6.76 (br s, 2H) , 7.79 (d, J = 13 Hz,
 1H) , 7.99 (t, J = 9 Hz, 1H) , 8.75 (s, 1H)

[実施例 70]

1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8
 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 -
 イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
 の合成

25 1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -
 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
 キノリン - 3 - カルボン酸 2.00 g 、 3 - ヒドロキシアゼチジン
 塩酸塩 1.00 g 、 N - メチルピロリジン 2.00 g を 3.5 g の
 N , N - ジメチルホルムアミドにエタノール 0.2 ml とともに加え、 85 °C で 10 分間攪拌した。 減圧下に溶媒等を留去した。 残渣
 に 10 ml のエタノールを加え、 10 分間加熱還流した後放冷し、

析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、

2. 10 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 235 - 238 °C

¹H N M R (d₆ - D M S O) δ :

5. 4. 18 (m, 2 H), 4. 48 (m, 1 H), 4. 72 (m, 2 H),
 5. 74 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6. 76 (b r s, 2 H),
 7. 86 (d, J = 14 Hz, 1 H), 7. 95 (t, J = 9 Hz,
 1 H), 8. 70 (s, 1 H)

[実施例 7 1]

10 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6,
8 - ジフルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) -
4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

11 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -
 6, 7, 8 - トリフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリ
 15 ン - 3 - カルボン酸 125 mg、3 - ヒドロキシアゼチジン塩酸塩
 60 mg、N - メチルピロリジン 120 mg を 280 mg の N, N
 - ジメチルホルムアミドにエタノール 3 滴とともに加え、85 °C で
 10 分間攪拌した。0. 8 ml のエタノールを加えた後放冷し、析
 出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、
 20 90 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 269 - 272 °C

¹H N M R (d₆ - D M S O) δ :

4. 06 (m, 2 H), 4. 51 (m, 3 H), 5. 75 (b r s,
 1 H), 6. 76 (b r s, 2 H), 7. 79 (d, J = 13 Hz,
 25 1 H), 7. 99 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 75 (s, 1 H)

[実施例 7 2]

エチル 8 - ブロモ - 1 - [6 - (t - プチルアミノ) - 5 - フル
オロピリジン - 2 - イル] - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1,
4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートの合成

0. 65 g の 3 - ブロモ - 2, 4, 5 - トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 - (3 - ブロモ - 2, 4, 5 - トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 1 m l に、 2 - アミノ - 6 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン 0. 3 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、 黄橙色の固体残渣を得た。これに、 0. 4 g の無水炭酸カリウムと 2 m l の N, N - ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 25 分攪拌した。放冷し、 25 m l のクロロホルムと 400 m l の蒸留水を加えて分液、 ついでクロロホルム層を、 400 m l の蒸留水で洗浄した後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、 2 m l のエタノールを加えて放置した。析出物をエタノールに分散して濾取、 エタノール、 ジイソプロピルエーテルの順に洗って、 0. 53 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 192 - 195 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 37 (s, 9 H), 1. 40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 83 (br s, 1 H), 6. 50 (dd, J = 3 Hz, 8 Hz, 1 H), 7. 24 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8. 35 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 65 (s, 1 H)

[実施例 7 3]

1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ブロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 8 - ブロモ - 1 - [6 - (t - ブチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 480 mg を 4 m l の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、 2 時間攪拌加熱環

流した。4 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 345 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：245 – 251 °C (分解)

5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 – DMSO) δ :
 6. 84 – 6.92 (m, 3 H), 7.64 (d d, $J = 8 \text{ Hz}$,
 11 Hz, 1 H), 8.40 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 1 H), 8.79
 (s, 1 H)

[実施例 7 4]

10 7 – (3 – アミノアゼチジン – 1 – イル) – 1 – (6 – アミノ – 5
– フルオロピリジン – 2 – イル) – 8 – ブロモ – 6 – フルオロ – 4
– オキソ – 1, 4 – ジヒドロキノリン – 3 – カルボン酸の合成
 1 – (6 – アミノ – 5 – フルオロピリジン – 2 – イル) – 8 – ブ
 ロモ – 6, 7 – ジフルオロ – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロキノリ
 15 ン – 3 – カルボン酸 80 mg、3 – アミノアゼチジン二塩酸塩 55 mg、
 N – メチルピロリジン 150 mg を 250 mg の N, N – ジメチル
 ホルムアミドに加え、10 分間 90 °C で攪拌した。0.3 ml のエ
 タノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソブ
 ロピルエーテルの順に洗って、68 mg の標記化合物を無色粉末と
 20 して得た。

融点：245 – 250 °C (分解)

17 $^1\text{H NMR}$ (d_6 – DMSO) δ :
 3.72 (m, 1 H), 4.02 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 H),
 6.73 (d d, $J = 2 \text{ Hz}$, 8 Hz, 1 H), 6.82 (b r s,
 2 H), 7.59 (d d, $J = 8 \text{ Hz}$, 10 Hz, 1 H), 7.87
 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1 H), 8.69 (s, 1 H)

[実施例 7 5]

1 – (6 – アミノ – 5 – フルオロピリジン – 2 – イル) – 8 – ブロ
モ – 6 – フルオロ – 7 – (3 – メチルアミノアゼチジン – 1 – イル)

-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 80 mg、3-メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 80 mg、N-メチルピロリジン 200 mg を 250 mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、10分間 85°C で攪拌した。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、66 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：210-218°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

2.22 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.12 (m, 2H),
 4.61 (m, 2H), 6.74 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.81 (br s, 2H), 7.59 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

〔参考例47〕

2-アミノ-5-クロロ-3,6-ジフルオロピリジンの合成

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3,6-ジフルオロピリジン 2.7 g とトリエチルアミン 1.15 g を 0.145 g の 10% パラジウム炭素とともに 25 ml のメタノールに加え、室温で 1.5 時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、30 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。生じた無色リン片状晶をジイソプロピルエーテルと n-ヘキサンの混液 (1:2) に分散して濾取し、1.62 g の標記化合物を得た。

〔参考例48〕

2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジンの合成

2-アミノ-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン 510 mg を 910 mg の p-メトキシベンジルアミンとともに 2 ml の N-メチルピロリドンに加え、150°Cで一昼夜攪拌した。放冷した後、60 ml のベンゼンと n-ヘキサンの混液 (1 : 1, v/v) を加え、400 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色の油状物として 960 mg の粗製の標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

3. 80 (s, 3 H), 4. 35 (br s, 2 H), 4. 50 (m, 2 H), 4. 86 (br s, 1 H), 6. 87 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7. 15 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7. 27 (d, J = 8 Hz, 2 H)

[実施例 7 6]

エチル 8-クロロ-1-[5-クロロ-3-フルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0. 56 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 2 ml に、2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン 0. 66 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、0. 5 g の無水炭酸カリウムと 1. 5 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90°Cで 20 分間攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、4 ml のエタノールを加えて放置した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に

洗って、0.56 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：168 - 171 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.
 5.40 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2 H),
 5.46 (br s, 1 H), 6.83 (d, J = 9 Hz, 2 H),
 7.18 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8 Hz,
 1 H), 8.29 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H)

[実施例 77]

10 エチル 1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 8-クロロ-1-[5-クロロ-3-フルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 530 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 30 分間放置した。減圧下に濃縮し、残渣に 4 ml のエタノールを加えて再び減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、462 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：186 - 189 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4.40 (q, J = 7 Hz,
 2 H), 5.02 (br s, 2 H), 7.57 (d, J = 8 Hz,
 2 H), 8.30 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H)

[実施例 78]

1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 430 mg を 2 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、6 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 375 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：280°C 以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

6. 86 (br s, 2 H), 8. 15 (d, J = 9 Hz, 1 H),
 10. 8. 38 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 95 (s, 1 H)

[実施例 7 9]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 90 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、N-メチルピロリジン 160 mg を 280 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、20 分間 85°C で攪拌した。0. 3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、50 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：240-245°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

3. 71 (m, 1 H), 4. 06 (m, 2 H), 4. 66 (m, 2 H),
 6. 79 (br s, 2 H), 7. 85 (d, J = 14 Hz, 1 H),
 8. 08 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8. 70 (s, 1 H)

[参考例 4 9]

2, 3, 5 - トリフルオロ - 6 - イソプロピルアミノピリジンの合成

2, 3, 5, 6 - テトラフルオロピリジン 6. 0 g とイソプロピルアミン 6. 0 g を 20 ml のアセトニトリルに加え、室温で 2 時間攪拌したのち、減圧下に濃縮した。40 ml のクロロホルムを加え、50 ml の 3 % 炭酸カリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、無色の油状物として 1. 9 g の標記化合物を得た。

[参考例 5 0]

10 3, 5 - ジフルオロ - 2 - イソプロピルアミノ - 6 - (p - メトキシベンジルアミノ) ピリジンの合成

上記の 2, 3, 5 - トリフルオロ - 6 - イソプロピルアミノピリジンの全量を、3. 1 g の p - メトキシベンジルアミンとともに 4. 1 g の N - メチルピロリドンに加え、150 °C で 15 時間攪拌した。放冷した後、50 ml のベンゼンと n - ヘキサンの混液 (1 : 1, v / v) を加え、400 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色の油状物として 3. 9 g の粗製の標記化合物を得た。

[参考例 5 1]

20 2 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロ - 6 - イソプロピルアミノピリジンの合成

3, 5 - ジフルオロ - 2 - イソプロピルアミノ - 6 - (p - メトキシベンジルアミノ) ピリジン 1. 9 g にトリフルオロ酢酸 4 ml を加え、室温で 15 分間放置した。減圧下に濃縮し、残渣に 25 ml のクロロホルムを加え、25 ml の 5 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、溶出液：クロロホルム) に付し、褐色の油状物として 0. 6 g の標記化合物を得た。

〔実施例 8 0〕

エチル 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 6 - イソプロピルアミノピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートの合成

5 0.70 g の 3 - クロロ - 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾイル
酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 -
(3 - クロロ - 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾイル) アクリル酸
エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 2.5 ml に、上記の
2 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - イソプロピルアミノピリジ
ン 600 mg を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、600 mg
の無水炭酸カリウムと 2 ml の N , N - デジメチルホルムアミドを加
えて 90 °C で 20 分攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと
400 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、400 ml
の蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃
縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテ
ルの順に洗って、620 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点 : 206 - 209 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 20 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1. 24 (d, J = 7 Hz,
20 3 H), 1. 40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 11 (m, 1 H),
4. 40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 60 (br s, 1 H),
7. 22 (dd, J = 8 Hz, 9 Hz, 1 H), 8. 32 (dd,
J = 8 Hz, 10 Hz, 1 H), 8. 49 (s, 1 H)

〔実施例 8 1〕

25 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 6
- イソプロピルアミノピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (3 , 5 - ジフ
ルオロ - 6 - イソプロピルアミノピリジン - 2 - イル) - 4 - オキ

ソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 300 mg を 3 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1, v/v) に加えて、 19 時間攪拌加熱環流した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 265 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

融点 : 226 - 230 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;
 1. 10 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1. 16 (d, J = 7 Hz,
 3 H), 3. 94 (m, 1 H), 7. 02 (br d, J = 8 Hz,
 10 2 H), 7. 97 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 39 (t, J =
 9 Hz, 1 H), 8. 92 (s, 1 H)

[実施例 8-2]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フル
 オロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - イソプロピルアミノピリジ
 15 ン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カ
 ルボン酸の合成

8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロ -
 6 - イソプロピルアミノピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1,
 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 55 mg、3 - アミノアゼ
 20 チジン二塩酸塩 35 mg、N - メチルピロリジン 120 mg を 160 mg
 の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 80 °C で攪拌し
 た。0. 5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エ
 タノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、51 mg の標記
 化合物を無色粉末として得た。

25 融点 : 220 - 223 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;
 1. 13 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1. 16 (d, J = 7 Hz,
 3 H), 3. 70 (m, 1 H), 3. 96 (m, 2 H), 4. 06
 (m, 1 H), 4. 65 (m, 2 H), 6. 92 (br d, J = 7 Hz,

2 H), 7.87 (d, J = 14 Hz, 1 H), 7.92 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)

[実施例 8 3]

エチル 1-[3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-5,6,7,8-テトラフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

5.6 g の 2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-ペンタフルオロベンゾイルアクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 20 ml に、2-アミノ-3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジンを TLC で分析してアクリル酸エチルエステルのスポットが消失するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に 4.3 g の無水炭酸カリウムと 15 ml の N,N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分間攪拌した。放冷し、100 ml のクロロホルムと 1 l の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、1 l の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、6.15 g の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：203–208 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.40 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2 H),
25 5.46 (br s, 1 H), 6.83 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.29 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H)

[実施例 8 4]

エチル 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イ

ル) - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートの合成

エチル 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (p - メトキシベンジルアミノ) ピリジン - 2 -イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 1080 mg にトリフルオロ酢酸 4 ml を加え、室温で 30 分間放置した。減圧下に濃縮し、残渣に 4 ml のエタノールを加えて再び減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノールで洗って、960 mg の標記化合物を灰色粉末として得た。

10 融点 : 223 - 230 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 39 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 38 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4. 83 (br s, 2 H), 6. 83 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7. 35 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 32 (s, 1 H)

15 [実施例 85]

1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 -イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 -イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 320 mg を 2 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、3 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノールで洗って 280 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

25 融点 : 236 - 242 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

6. 82 (br s, 2 H), 8. 03 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 92 (s, 1 H)

[実施例 86]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 3,
5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 8 - トリフルオロ
- 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成
1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) -
5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ
キノリン - 3 - カルボン酸 100 mg、3 - アミノアゼチジン二塩
酸塩 70 mg、N - メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N,
N - ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 90 °C で攪拌した。0.
3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、
10 ジイソプロピルエーテルの順に洗って、50 mg の標記化合物を淡
黄色粉末として得た。

融点 : 264 - 271 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;
3. 77 (m, 1 H), 3. 96 (m, 2 H), 4. 46 (m, 2 H),
15 6. 75 (br s, 2 H), 7. 97 (t, J = 9 Hz, 1 H),
8. 66 (s, 1 H)

[実施例 87]

エチル 5 - ベンジルアミノ - 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (p
- メトキシベンジルアミノ) ピリジン - 2 - イル] - 6, 7, 8 -
20 トリフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カル
ボキシレートの合成

エチル 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (p - メトキシベンジルアミノ) ピリジン - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 1. 58 g を 0. 68 g のベンジルアミンとともに 8 ml のトルエンに加え、110 °C で 20 分間攪拌した。放冷し 15 ml のトルエンと 15 ml の n - ヘキサンを加え、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣に 4 ml のエタノールを加えて放置し、析出物を濾取し、

エタノールで洗って、1. 20 g の標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：146 - 148 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

5 1. 37 (t, J = 7 Hz, 3 H), 3. 79 (s, 3 H), 4. 37 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 47 (brs, 1 H), 4. 68 (m, 2 H), 5. 01 (brs, 1 H), 6. 84 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7. 16 - 7. 40 (m, 10 H), 8. 22 (s, 1 H)

10 [実施例 8 8]

エチル 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5-ベンジルアミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

15 エチル 5-ベンジルアミノ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 600 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 20 分間放置した。減圧下に濃縮し、残渣に 3 ml のエタノールを加えて再び減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノールで洗って、530 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：176 - 180 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

25 1. 36 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 36 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 47 (brs, 1 H), 4. 68 (d, J = 4 Hz, 2 H), 4. 74 (brs, 1 H), 6. 84 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7. 24 - 7. 40 (m, 6 H), 8. 21 (s, 1 H)

[実施例 8 9]

エチル 5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリ

ジン-2-イル)-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,

4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5-ベンジルアミノ-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 260 mg を 50 mg の 10% パラジウム炭素とともに 5 ml の酢酸に加え、室温で 4 時間水素添加した。触媒を滤去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 10 ml のエタノールを加えて減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。析出物をエタノールに分散して滤取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、160 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：225-230°C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1. 38 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 38 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 73 (br s, 2 H), 4. 68 (d, J = 4 Hz, 2 H), 6. 8 (br s, 2 H), 6. 84 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7. 32 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 25 (s, 1 H)

[実施例 90]

5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 145 mg を 1.5 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、17 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を滤取し、エタノールで洗って 129 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

6. 78 (br s, 2 H), 7. 75 (br s, 1 H), 7. 99

(t, J = 9 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H)

[実施例 9 1]

5 - アミノ - 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

5 - アミノ - 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 50 mg、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 40 mg、N - メチルピロリジン 150 mg を 210 mg の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90 °C で攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に、2 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌した後、テカンテーションする操作を 2 回繰り返した。残渣に 2 ml のエタノールと 40 mg の N - メチルピロリジンを加えて一晩放置し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、26 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：205 - 210 °C (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :
3.72 (m, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 4.37 (m, 2 H),
20 6.71 (br s, 2 H), 7.23 (br s, 2 H), 7.94
(t, J = 9 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H).

[実施例 9 2]

エチル 1 - (6 - t - ブチルアミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートの合成

3.25 g の 3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロ - 6 - ニトロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 - (3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロ - 6 - ニト

ロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 10 ml に、2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-t-ブチルアミノピリジン 2.14 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、2.7 g の無水炭酸カリウムと 10 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 5 分間攪拌した。放冷し、100 ml のクロロホルムと 500 ml の 2% クエン酸水溶液を加えて分液、ついでクロロホルム層を、500 ml の 2% クエン酸水溶液で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 3.13 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：215 – 217 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1.37 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.77 (br s, 1 H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.35 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H)

[実施例 9 3]

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(6-t-ブチルアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 960 mg を、鉄粉 1.0 g とともに 10 ml のき酸に加え、80 – 90 °C で 5 時間 40 分攪拌した。セライトを通して不溶物を濾去し、き酸、クロロホルムで濾去物、セライトを洗浄した。濾・洗液を減圧下に濃縮した。残渣に、6 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) を加えて、2 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 625 mg の標

記化合物を黄色粉末として得た。

融点：280℃以上

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

6. 77 (br s, 2H), 7. 94 (t, J = 9 Hz, 1H),
5. 8. 20 (br s, 2H), 8. 70 (s, 1H)

[実施例94]

5-アミノ-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 185 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 110 mg、N-メチルピロリジン 200 mg を 550 mg のピリジンに加え、30分間100℃で攪拌した。減圧下に濃縮した。2ml のエタノールを加えて攪拌し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、48 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :

20 3. 83 (m, 1H), 4. 14 (m, 2H), 4. 61 (m, 2H),
6. 71 (br s, 2H), 7. 52 (br s, 2H), 7. 89
(t, J = 9 Hz, 1H), 8. 51 (s, 1H)

[実施例95]

エチル 6, 7-ジフロロ-1-(3, 5-ジフロロ-6-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-5-ニトロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシートの合成

エチル 3, 4, 6-トリフルオロ-5-メチル-2-ニトロベニゾイルアセテート 5. 0 g に無水酢酸 11. 5 g、オルトき酸ト

リエチル 4. 7 g を加えて、1. 5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエン 30 ml を加えて共沸した。残渣にエタノール 10 ml を加え、2-アミノ-3, 5-ジフロロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン 5. 0 g のエタノール 15 ml 溶液を氷冷下で滴下し、室温で 10 分間攪拌した。反応液の溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン 1 : 10 の溶出部より油状物 7. 1 gを得た。この油状物 7. 0 g に N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml と炭酸カリウム 2. 0 g を加え、70 °C で 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、固体を分散して濾取し、1. 5 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：225 - 227 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

15 1. 37 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1. 68 (d, J = 3 Hz, 3 H), 3. 81 (s, 3 H), 4. 39 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 45 (s, 2 H), 5. 29 (br s, 1 H), 6. 83 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7. 17 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7. 31 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 45 (s, 1 H)

20 [実施例 96]

エチル 5-アミノ-6, 7-ジフロロ-1-(3, 5-ジフロロ-6-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートの合成

25 エチル 6, 7-ジフロロ-1-(4, 6-ジフロロ-3-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-5-ニトロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1. 7 g の酢酸 10 ml 溶液に鉄粉 1. 4 g を加え、90 °C で 4 時間 40 分間加熱攪拌した。反応液中の触媒を濾去し、濾液の

溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム、メタノール 10 : 1 の溶出部の濃縮残渣にエタノールを加え、析出した粉末を濾取し、標記化合物 1. 3 g を淡褐色粉末として得た。

5 融点 ; 150 - 153 °C

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;

1. 24 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1. 30 (s, 3 H), 3. 71 (s, 3 H), 4. 20 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4. 33 (dd, J = 5 Hz, 12 Hz, 2 H), 6. 76 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7. 14 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7. 85 (br s, 1 H), 7. 93 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8. 27 (s, 1 H)

[実施例 97]

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフロロピリジン-2-イル)-6, 7-ジフロロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-
15 オキソキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 5-アミノ-6, 7-ジフロロ-1- (3, 5-ジフロロ-6-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 0. 99 g に 12 標定塩酸 10 ml を加え、10 時間加熱還流した。反応液を放冷後、固体を濾取した。固体をエタノール、続いてジエチルエーテルで洗い、標記化合物 880 mg を黄色粉末として得た。

融点 ; 250 °C 以上 (分解)

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ ;

25 1. 60 (s, 3 H), 6. 80 (br s, 2 H), 7. 96 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8. 69 (s, 1 H)

[参考例 52]

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジンの合成

4-ブロモ-3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジン 4.
9 g と 25% アンモニア水 4 ml を 20 ml のアセトニトリルに加え、55°Cで2時間攪拌したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、50 ml の蒸留水で洗浄した。
5 クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。淡黄色の針状晶を、ジイソプロピルエーテルと n-ヘキサンの混液に分散して濾取し、3.8 g の標記化合物を得た。

〔参考例 5 3〕

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ) ピリジンの合成
2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン 2.4 g、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン 3.5 g を 6 ml の N-メチルピロリドンに加え、140°Cで82時間攪拌した。放冷し、50 ml のベンゼンと n-ヘキサンの混液 (1 : 1, v/v) を加え、400 ml の蒸留水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色油状残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30 g、溶出液: クロロホルム: n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、無色油状残渣として 1.6 g の標記化合物を得た。

〔参考例 5 4〕

2-アミノ-3-フルオロ-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ) ピリジンの合成
2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ) ピリジン 1.6 g を 0.47 g のトリエチルアミンと 0.09 g の 10% パラジウム炭素とともに 10 ml のメタノールに加え、室温で 39 時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、50 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラム

ムクロマトグラフィー（シリカゲル、25 g、溶出液；クロロホルム）に付し、淡褐色の油状物として2-アミノ-3-フルオロ-6-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ）ピリジン0.75 g、褐色の油状物として2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-6-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ）ピリジン0.2 gを得た。

[実施例 9 8]

エチル 1-[3-フルオロ-6-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ）ピリジン-2-イル]-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.84 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-（3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル）アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液3 ml に、2-アミノ-3-フルオロ-6-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ）ピリジン0.75 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、0.65 g の無水炭酸カリウムと1.5 ml のN, N-ジメチルホルムアミドを加えて90°Cで1時間攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水を2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、0.45 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：178-180°C

¹H NMR (CDCI₃) δ :

0.96 (s, 9 H), 1.41 (m, 9 H), 1.77 (d d, J = 15 Hz, 22 Hz, 2 H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.53 (b r s, 1 H), 6.44 (d d, J = 3 Hz, 9 Hz,

1 H) , 7.30 (t, J = 9 Hz, 1 H) , 8.30 (t, J = 9 Hz, 1 H) , 8.56 (s, 1 H)

[実施例 99]

1 - (6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロ
5 口 - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン
- 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - [3 - フルオロ - 6 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミノ) ピリジン - 2 - イル] - 8 - クロロ - 6, 7 -
10 ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボ
キシレート 235 mg を 1.2 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 :
1) に加えて、6 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、
エタノールで順に洗って 145 mg の標記化合物を灰色粉末として
得た。

融点 : 228 - 230 °C

15 ¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

6.70 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1 H) , 7.66 (t, J = 9 Hz, 1 H) , 8.38 (t, J = 9 Hz, 1 H) , 8.87
(s, 1 H)

[実施例 100]

20 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 3
- フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4
- オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ク
ロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリ
25 ン - 3 - カルボン酸 57 mg 、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 37 mg 、
N - メチルピロリジン 100 mg を 190 mg の N, N - ジメチル
ホルムアミドに加え、30 分間 90 °C で攪拌した。0.2 ml のエ
タノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソブ
ロピルエーテルの順に洗って、40 mg の標記化合物を無色粉末と

して得た。

融点：250—255℃（分解）

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

3. 71 (m, 1H), 4. 04 (m, 2H), 4. 67 (m, 2H),
 5 6. 44 (br s, 2H), 6. 62 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz,
 1 H), 7. 61 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7. 85 (t, J =
 14 Hz, 1 H), 8. 63 (s, 1 H)

〔実施例 101〕

5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 120 mg、3-メチルアミノアゼチジン二酢酸塩 80 mg、N-メチルピロリジン 250 mg を 300 mg のピリジンに加え、100℃で10分間攪拌した。5 ml のジエチルエーテルを加え攪拌し、1時間放置し、上澄みを除いた。2 ml のエタノールを加えて攪拌し、析出物を濾取、エタノール、ジエチルエーテルの順に洗って、72 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：204—213℃

¹H NMR (d₆ - DMSO) δ :

2. 02 (s, 3H), 4. 05 (m, 2H), 4. 57 (m, 2H),
 25 6. 70 (br s, 2H), 7. 48 (br s, 1H), 7. 89
 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8. 49 (s, 1 H)

〔実施例 102〕

5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミ

ノアゼチジン-1-イル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリ
ン-3-カルボン酸の合成

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-
2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1,
5 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 120 mg、3-ヒドロキ
シアミノアゼチジン-塩酸塩 80 mg、N-メチルピロリジン 250 mg
を 300 mg のピリジンに加え、100°Cで3分間攪拌した。5 ml
のジェチルエーテルを加え攪拌し、1時間放置し、上澄みを除いた。
2 ml のエタノールを加えて攪拌し、析出物を濾取、エタノール、
10 ジエチルエーテルの順に洗って、64 mg の標記化合物を黄色粉末
として得た。

融点：267-290°C（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ :
4. 09 (m, 2H), 4. 45 (m, 1H), 4. 63 (m, 2H),
15 5. 69 (d, J = 6 Hz, 1H), 6. 71 (brs, 2H),
7. 48 (brs, 1H), 7. 89 (t, J = 10 Hz, 1H),
8. 51 (s, 1H)

(1) 抗菌作用

上記実施例 9, 10, 12 及び 39 の化合物について、日本化学
療法学会標準法 (CHEMOTHERAPY, 29 (1), 76, 1981)
20 に準じ、標準株 (S. aureus 209 P, S.
epidermidis IFO 12293, P.
aeruginosa IFO 3445) に対する最小発育阻止濃度
(MIC: μg / ml) を測定した。結果を表 1 に示す。なお、比
較として、従来抗菌剤であるシプロフロキサシン、レボフロキサシン、
25 スパルフロキサシン及びトスフロキサシンについて同様に最小
発育阻止濃度 (MIC: μg / ml) を測定した。結果を表 1 に併
記する。

表-1

化 合 物	S.aureus	S.epidermidis	P.aeruginosa
実施例 9 の化合物	< 0.013	0.025	0.05
実施例 10 の化合物	< 0.013	0.025	0.10
実施例 12 の化合物	< 0.013	< 0.013	0.39
実施例 39 の化合物	< 0.013	0.025	0.05
シプロフロキサシン	0.10	0.39	0.20
レボフロキサシン	0.10	0.39	0.39
スパルフロキサシン	0.10	0.20	0.78
トスフロキサシン	0.05	0.20	0.39

表 1 の結果から、本発明化合物が、従来の抗菌剤を凌駕する優れた抗菌活性を有することが認められる。

(2) 光毒性試験

上記実施例 9, 10, 12 及び 39 の化合物について、次の方法により光毒性試験を行った。

雌 ICR マウス（5～6 週齢）に被験化合物を静脈内投与（40 mg / kg / 10 ml）した後、紫外線（320～400 nm, 1.8 mW / cm² / sec）を 4 時間照射した。照射直後を 0 時間とし、24, 48 時間後の耳の異常を観察した。耳の異常については、異常なし（0 点）、軽度の紅斑（1 点）、中等度の紅斑（2 点）、重度の紅斑または浮腫（3 点）として評価した。結果を表 2 に示す。なお、比較として、従来公知の抗菌剤トスフロキサシンについても同様の試験を行った。結果を表 2 に併記する。

表-2

化 合 物	0時間 (評点、頻度)	24 時間	48 時間
実施例 9 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例 10 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例 12 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例 39 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
トス フロキサシン	1.8, 4/5	0.8, 4/5	0.2 1/5

10

表 2 の結果から、本発明化合物が、極めて毒性の低いものであることが認められる。

15

20

25

請求の範囲

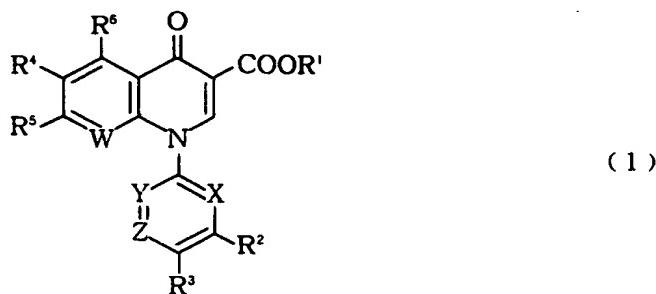
1. 下記一般式(1)で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩。

5

(式中、R'は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R²はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁵はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及びZはそれぞれ同一又は異なっていてもよく、窒素原子、-CH=又は-CR⁷=（ここで、R⁷は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す）を示し（但し、X、Y及びZのうち少なくとも1つは窒素原子を示す）、Wは窒素原子又は-CR⁸=（ここで、R⁸は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す）を示す]

2. 請求項1記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその製薬上許容し得る塩を有効成分とする抗菌剤。

10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D401/04, 14, 471/04, A61K31/47, 505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D401/04, 14, 471/04, A61K31/47, 505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C.I.S ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO, 96/23775, A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), August 8, 1996 (08. 08. 96), Claim (Family: none)	1, 2
P,A	WO, 96/12704, A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), May 2, 1996 (02. 05. 96), Claim & AU, 9652600, A	1, 2
P,A	WO, 96/2540, A (Bayer AG.), February 1, 1996 (01. 02. 96), Claim & DE, 4425647, A & AU, 9530762, A & ZA, 9506017, A	1, 2
P,A	WO, 96/2511, A (Bayer AG.), February 1, 1996 (01. 02. 96), Claim & DE, 4425659, A & AU, 9529280, A & ZA, 9505966, A	1, 2
A	JP, 6-116241, A (Ube Industries, Ltd.),	1, 2

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search December 4, 1996 (04. 12. 96)	Date of mailing of the international search report December 17, 1996 (17. 12. 96)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.
---	-------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02710

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>April 26, 1994 (26. 04. 94), Full descriptions & EP, 572259, A & AU, 9339815, A & CZ, 9300996, A & NO, 9301867, A & FI, 9302412, A & CA, 2096998, A & ZA, 9303732, A & NZ, 247720, A & TW, 234121, A & CN, 1086515, A & US, 5519016, A</p> <p>JP, 61-152682, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), July 11, 1986 (11. 07. 86), Full descriptions (Family: none)</p>	1, 2

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02710

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl' C 07 D 401/04, 14, 471/04,
 A 61 K 31/47, 505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl' C 07 D 401/04, 14, 471/04,
 A 61 K 31/47, 505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
 CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO, 96/23775, A (湧永製薬株式会社), 8, 8月, 1996 (08. 08. 96), 請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2
P, A	WO, 96/12704, A (湧永製薬株式会社), 2, 5月, 1996 (02. 05. 96), 請求の範囲&AU, 9652600, A	1, 2
P, A	WO, 96/2540, A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 1, 2月, 1996 (01. 02. 96), 請求の範囲&DE, 4425647, A&AU, 9530762, A&ZA, 9506017, A	1, 2
P, A	WO, 96/2511, A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 1, 2月, 1996 (01. 02. 96), 請求の範囲&DE, 4425559, A&AU, 9529280, A&ZA, 9505966, A	1, 2

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 04. 12. 96	国際調査報告の発送日 17.12.96
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 富永 保 印: 電話番号 03-3581-1101 内線 3454 4C 9159

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02710

C(続き) 関連すると認められる文献	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP, 6-116241, A (宇部興産株式会社), 26. 4月. 1994 (26. 04. 94), 全文&EP, 572259, A&AU, 9339815, A&CZ, 9300996, A&NO, 9301867, A&FI, 9302412, A&CA, 2096998, A&ZA, 9303732, A&NZ, 247720, A&TW, 234121, A&CN, 1086515, A&US, 5519016, A	1, 2
A	JP, 61-152682, A (大日本製薬株式会社), 11. 7月. 1986 (11. 07. 86), 全文 (ファミリーなし)	1, 2